

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

OSNOVE NEUROANATOMSKIH I NEUROFIZIOLOGIJSKIH
PROMJENA KOD AUTIZMA I ASPERGEROVA SINDROMA

PRINCIPLES OF NEUROANATOMICAL AND
NEUROPHYSIOLOGICAL CHANGES AT AUTISM AND
ASPERGER'S SYNDROME

SEMINARSKI RAD

Andrea Komljenović

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Dubravko Jalšovec

Zagreb, 2009.

1 Sadržaj

2	UVOD	4
3	AUTIZAM I ASPERGEROV SINDROM	7
3.1	AUTIZAM	7
3.1.1	RANE TEORIJE	7
3.1.2	RAZLIČITE DIJAGNOZE IZMEĐU AUTIZMA I USKO POVEZANIH POREMEĆAJA	9
3.1.2.1	Autizam i metalna retardacija	9
3.1.2.2	Autizam i razvojni jezični poremećaj	9
3.1.3	RANA IDENTIFIKACIJA AUTIZMA	10
3.2	ASPERGEROV SINDROM	10
4	MOLEKULARNA GENETIKA AUTISTIČNOG SPEKTRA POREMEĆAJA	13
4.1	CITOGENETIČKI PRONALASCI UZROKA AUTISTIČNOG SPEKTRA POREMEĆAJA	13
4.2	POREMEĆAJI JEDNOG GENA POVEZANI SA AUTISTIČNIM SPEKTROM POREMEĆAJA	14
4.3	KANDIDIRAJUĆI GENI ZA ASD	15
4.3.1	KROMOSOM 2 I KROMOSOM 6	15
4.3.2	KROMOSOM 7	16
4.3.3	KROMOSOM 15	16
4.3.4	KROMOSOM 17	17
4.3.5	KROMOSOM X	17
5	NEUROFIZIOLOGIJA I NEUROANATOMIJA AUTIZMA I ASPERGEROVA SINDROMA	19
5.1	NEUROANATOMIJA	19
5.1.1	VELIKI MOZAK, <i>CEREBRUM</i>	19
5.1.1.1	Razlike u bijeloj i sivoj tvari	19
5.1.1.2	Žuljevito tijelo, <i>corpus callosum</i>	21
5.1.1.3	Talamus, <i>thalamus</i>	23
5.1.1.4	Amigdala, <i>amygdala</i>	25
5.1.1.5	Hipokampus, <i>hippocampus</i>	26
5.1.2	MALI MOZAK, <i>CEREBELLUM</i>	27
5.2	NEUROFIZIOLOGIJA	28
5.2.1	SEROTONIN	28
5.2.2	OSTALI NEUROPEPTIDI	30
5.2.3	AMINOKISELINE I METABOLITI	31
5.2.3.1	Poticajne aminokiseline	31
5.2.3.2	Inhibitorne aminokiseline	31
5.2.3.3	Aromatske aminokiseline	31
5.2.3.4	Dušikov monoksid (NO)	32
5.2.3.5	Enzimi	32

6	<u>ZAKLJUČAK</u>	33
7	<u>SAŽETAK</u>	34
7.1	SUMMARY	34
8	<u>LITERATURA</u>	35
9	<u>PRILOG</u>	39

2 UVOD

Kada bismo pogledali temu u grubo, prije svega se tiče poremećaja razvoja živčanog sustava. U posljednje vrijeme, shvaćena je važnost ovakvih poremećaja - ne samo zbog povećanja oboljelih, već i zbog otkrivanja dubine našeg intelekta pa je uostalom, ova tema izabrana u svrhu provođenja takve spoznaje, ali predstavlja i mogućnost djelomičnog shvaćanja procesa u mozgu.

Poremećaji razvoja živčanog sustava podrazumijevaju skup kognitivnih poremećaja, kao i poremećaja vezanih za ponašanje, direktno povezanih s primarnim, temeljnim neurobiološkim procesima, čiji je početak u najranijim godinama djetinjstva. Tipično, simptomi se kronološki mijenjaju, no kod svake osobe različito. Ipak, autizam, specifični poremećaji učenja i metalna retardacija se razlikuju od ostalih poremećaja vezanih za ponašanje u djetinjstvu. Razlika je u tome što se ne javljaju nužno tijekom najranije dobi te nije neophodno da se mijenjaju tijekom razvoja. U puno slučajeva se može dogoditi da etiologija ovih okolnosti, može biti povezana sa specifičnim pridruženim okolišnim elementima (npr. fetalni alkoholni sindrom) ili sa genetičkim abnormalnostima (npr. fragilni X sindrom). Međutim, dok je priroda poremećaja živčanog sustava donekle jasna, kompleksne mogućnosti gena i okoline koje bi trebale utjecati na takve poremećaje, su slabo proučene.

Zanimanje za autizam, ili poremećaje kao takve, krenulo je ranije nego što se zapravo počelo shvaćati ozbiljnije u današnje vrijeme. Naime, teško je pratiti autizam kroz povijest, budući da je shvaćen kao koncept, ali i kao skup smjernica koje su ga karakterizirale i teorizirale tijekom prošlog stoljeća. Činjenica je da svake godine raste brojka ljudi s tim poremećajima gdje se, prema statističkim podacima, procijenjuje da jedno novorođenče, naspram njih 150, ima takav poremećaj.

Godine 1911. švicarski psihijatar, Eugen Beuer, prvi je uveo naziv autizam (grč. „autos“ znači samo, osobno) dok je opisivao tada shizofrenične ljude. Naziv je originalno predstavljao osnovnu poremećenost u shizofreniji, odnosno potpuno otuđenje sebe od

socijalnog društva, kao i od same stvarnosti. Uz takvo stanje, uveo je i naziv ambivalentnost¹ koja je označavala nemogućnost trenutnog odlučivanja. Međutim, prvi koji je opisao stanje autizma 1943. godine, gledajući iz perspektive samostalnog poremećaja, bio je Leo Kanner. Prema njegovim opisima, poremećaj je izazivao nepovezanost s drugim ljudima, nedostatak razvitka jezika; pojavljuje se eholalija, povremena mutavost, obrtanje riječi, dosljednost te obsesivna želja za održavanje nepromjenjivosti u okolini. Također je primjetio da se ove karakteristike pojavljuju tijekom djetinjstva pa je dječji nedostatak očitih fizičkih anomalija i dobrog pamćenja, doveo Kanner do zaključka da su možda nadareni normalnim spoznajnim potencijalom. No neki znanstvenici se nisu slagali s time.

Negdje u isto vrijeme, sa sličnim pogledom na taj poremećaj, pojavio se i Hans Asperger. Međutim, on predstavlja autizam pod generalnim pojmom autistične psihopatije koji uključuje slučajeve sa oštećenim organima koji se nalaze u sjeni zdravih organa te imaju veću sposobnost komuniciranja. Prema ovome, znanstvenici su pomislili da je Asperger opisivao sasvim drugu skupinu ljudi s drugačijim sindromom, pri čemu su eliminirali njegove radove vezane za autizam. Shodno tome, Kannerov članak „Autistični poremećaj kod afektivnog kontakta“ bio je daleko više citiran nego Aspergerov članak „Autistična psihopatija“ pa se ovaj poremećaj ponekad zove i Kannerov autizam. Današnji pojam, Aspergerov sindrom, vjerojatno nema velike povezanosti s karakteristikama koje je on opisao, no klinički je svakako bitna specijalna kategorija poremećaja.

Tijekom nekoliko sljedećih dekada, mnogi liječnici i kliničari, kao i sami pioniri ovog razvojnog poremećaja – Leo Kanner i Hans Asperger, vodili su polemike o povezanosti autizma sa shizofrenijom. Dakako, napravljene su različite studije koje su objašnjavale razlike između shizofrenije i autizma (Kolvin et al., 1971.), pokazujući da je raspodjela naleta dječje psihoze, koja je uostalom uključivala i autizam, bila izrazito bipolarna, promatrajući samo prve tri godine života, ali i rane adolescencije. Ono što se dodatno pokazalo je da ljudi koji imaju autizam vrlo rijetko razvijaju iluzije i halucinacije, a upravo su to žigovi same shizofrenije.

Danas uvriježena grupa, pod koju spadaju i autizam i Aspergerov sindrom, je autistični spektar poremećaja koja sadržava različite forme autizma odnosno forme atipičnog autizma. Sa spomenutim poremećajima, u spektar spadaju još i Rettov sindrom, dječji disintegrativni poremećaj i PDD NOS (*eng.* pervasive developmental disorder not otherwise specified). Autizam i Aspergerov sindrom će biti detaljnije pojašnjeni u daljnjem tekstu (Poglavlje 3.). Što

¹ Ambivalentnost je sunazočnost dvaju suprotnih osjećaja, želja, misli kod iste osobe ili objekta.

se tiče Rettovog sindroma, on uključuje progresivno opadanje funkcionalnosti te se takvi slučajevi većinom pojavljuju kod žena. Počinje se razvijati oko 6. do 28. mjeseca rođenja i za vrijeme tog perioda je deklariran porast glave, kao i postupan gubitak motornih i kognitivnih sposobnosti. Također je prepoznat i gubitak socijalnog angažiranja, no postoje slučajevi gdje se socijalna interakcija pojavila u kasnijem razvoju. Smatra se da je Rettov sindrom povezan s teškom do apsolutnom metalnom retardacijom (Van Acker, 1991.). Razmatranjem dječjeg disintegrativnog poremećaja, često nazivanog - Heller sindrom, pridaje se karakteristika normalnog razvoja tijekom prve dvije godine života, nakon čega dolazi do značajnog gubitka, najmanje dva, od sljedećih područja: motorne, jezične, socijalne sposobnosti, kao i smanjenje kontrole mjehura i crijeva. Kategorija PDD NOS podrazumijeva dijagnozu datu djeci sa značajnim pogoršanjem u socijalnoj interakciji i komunikaciji te ponavljajućim ponašajnim postupcima. U ovoj kategoriji postoji varijetet simptoma, stoga se sa sigurnošću ne može odrediti koji simptomi određuju ovu skupinu što ovaj poremećaj definitivno razlikuje od spomenutih. Kao što se može primjetiti, postoji cijela lepeza simptoma koji karakteriziraju upravo ovaj spektar pa možemo reći da su konkretna istraživanja na ovom području još uvijek u povojima.

3 AUTIZAM I ASPERGEROV SINDROM

3.1 Autizam

Autizam je pervazivni poremećaj razvoja živčanog sustava karakteriziran nedostatkom socijalne interakcije, oštećenjima prilikom komunikacije te ograničenim i ponavljajućim obrascima ponašanja. (American Psychiatric Association, 2000.; DSM-IV-TR Criteria, Tablica 1.) Postoje čvrsti dokazi da autizam ima neurobiološku bazu, ali u pogledu anatomije, kao i vrijeme stupanja bioloških abnormalnosti, se još uvijek vrše intenzivna istraživanja, i daju se nove teorije. Autizam nije mentalna bolest, kako se misli. Djeca koja imaju ovaj poremećaj mogu imati prosječan ili ispodprosječan kvocijent inteligencije. Ipak, ova djeca ne daju dojam inteligentnih osoba zbog njihovih poteškoća s govorom i ponekad čudnim socijalnim ponašanjem. Suprotno, djeca sa Aspergerovim sindromom mogu biti jako inteligentna.

3.1.1 Rane teorije

Kada je Kanner opisao simptome što su se povezivali za moderno značenje autizma, neki od znanstvenika počeli su nagađati koji bi mogli biti uzroci takvog stanja. Jedna od hipoteza, koju je donio Bruno Bettelheim, je bila da se autizam smatrao reakcijom bebe na majku bez emocija za dijete, što se tada nazivalo hladnom majkom (tvz. „refrigerator mother“). Negdje između 1940-ih i 1960-ih godina, bilo je uobičajeno kriviti majku za stanje djeteta. U to doba ranog otkrića ovog poremećaja, napravljene su mnoge studije kojima se htjelo vidjeti uzrok takvog stanja pa je tako Kanner konstatirao da je autizam uzrokovan interakcijom urođene abnormalnosti i obiteljskog okružja (Eisenberg & Kanner, 1956.).

Bazirajući se na takvim Kannerovim konstatacijama, rane teorije dale su pretpostavku da autizam djelomično ima psihogensku bazu. Neke teorije nalažu neprimjerenu osobnu crtu roditelja te je autizam djece odgovor na njihovo ponašanje prema njima (Meyers & Goldfarb, 1961.). Drugi pak kažu da je autizam rezultat slabe majčine komunikacije s djetetom (Goldfarb, Levy & Myers, 1972.) te također može doći do prevelike i premale stimulacije (Tinbergen & Tinbergen, 1972.) ili roditeljskog odbijanja i separacije (Bettelheim, 1967.). No naposljetku je dokazano da nikakav utjecaj roditeljstva nema na razvoj autizma (Schopler et al., 1971.). Prema ovome vidimo da je znanstvenicima početak točke gledišta na ovaj

poremećaj bio sasvim pogrešan te su ga teško povezivali s razvojnim nedostacima, osobito s razvojnim poremećajem živčanog sustava. Simptomi koji se pojavljuju kao posljedica ovog stanja, nabrojani su u Tablici 1.

Tablica 1. *Kriteriji za autistični poremećaj u DSM-IV-TR**

AUTIZAM	
1.	<p>Kvalitativno oštećenje u socijalnim interakcijama, što se očituje kao najmanje dvoje od sljedećeg:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) znatnije oštećenje u korištenju većeg broja neverbalnih ponašanja, kao što su kontakt oči-u-oči, izraz lica, držanje tijela i geste kojima se uspostavljaju socijalne interakcije b) nesposobnost razvoja odnosa s vršnjacima koji odgovaraju razvojnom stupnju c) odsutnost spontanog dijeljenja uživanja, zanimanja ili uspjeha s drugim ljudima d) nedostatak socijalne ili emocionalne uzajamnosti
2.	<p>Kvalitativna oštećenja u komuniciranju, što se očituje kao najmanje jedno od sljedećeg:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) kašnjenje ili potpuno izostanak razvoja govora (što ne prate pokušaji kompenziranja alternativnim načinima komuniciranja, kao što su pokreti ili mimika) b) osobe s primjereno razvijenim govorom pokazuju oštećenu sposobnost započinjanja ili održavanja razgovora s drugima c) stereotipna i opetovana uporaba jezika ili idiosinkratičan govor d) nedostatak različitih spontanih „kao da“ igara ili socijalnih igara s igranjem uloga koje bi odgovarale razvojnom stupnju
3.	<p>Ograničeni opetovani i stereotipni modeli ponašanja, zanimanja i aktivnosti, što se očituje kao najmanje jedno od sljedećeg:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) izrazita zaokupljenost jednom ili s više stereotipnih i ograničenih modela zanimanja koji su nenormalni po intenzitetu ili po sadržaju b) očito nefleksibilno pridržavanje specifičnih, nefunkcionalnih postupaka ili rituala c) stereotipni i opetovani motorički manirizmi (npr. udaranje (ili kršenje) rukama ili prstima ili pak složeni pokreti čitavog tijela) d) stalna zaokupljenost dijelovima predmeta

*(Prilagođeno na temelju Wenar, 2003.)

3.1.2 Različite dijagnoze između autizma i usko povezanih poremećaja

3.1.2.1 Autizam i metalna retardacija

Nekoliko napravljenih studija je usporedilo djecu s autizmom i djecu s metalnom retardacijom. Djeca s autizmom često prikazuju kognitivni obrazac koji se razlikuje od onih s retardacijom, predstavljajući visoke rezultate na testu s vizualno-prostornim sposobnostima i slušnom memorijom, kombinirajući ih s nižom verbalnom komunikacijom (Lockyer & Rutter, 1970.). Prosječno 25% djece s autizmom nije metalno poremećeno. Prognoza za takvu djecu je puno gora nego za djecu s metalnom retardacijom u smislu jezičnih sposobnosti, zaposlenosti i neovisnosti. Znanstvenici se generalno slažu oko toga da su autizam i mentalna retardacija dva različita (doduše, preklapajuća) sindroma. Također je zapažena među takvom djecom razlika u motornoj imitaciji, socijalnom ponašanju, privrženosti te korištenje afektivne i neverbalne komunikacije.

3.1.2.2 Autizam i razvojni jezični poremećaj

Smatra se da se djeca s autizmom uvelike razlikuju od onih s razvojnoum disfazijom (Bartak, Rutter & Cox, 1975a). Djeca s autizmom imaju devijantniju jezičnu sposobnost, uključujući visokofrekventivnu okolnost govorenja unatrag, eholaliju, stereotipni izgovor, metaforčni jezik i neumjesne primjedbe. Manje koriste verbalnu komunikaciju za socijalnu interakciju, dok im je neverbalna komunikacija također smanjena. Ipak, smatra se da je između ove dvije grupe manje izrazita razlika u njihovom ponavljajućem ponašanju i spontanosti (Lord & Pickels, 1996.) Nije pronađeno da kod djece sa autizmom i djece s disfazijom postoji razlika u beznačajnosti duljine i gramatičkoj kompleksnosti govora; obično djeca sa autizmom imaju bolju artikulaciju i sposobnost prepoznavanja riječi na listu (Bartak et al., 1975b)

3.1.3 Rana identifikacija autizma

Uobičajeno se autizam pojavljuje tijekom 3. do 4. godine života (Siegel, Pliner, Eschler & Elliott, 1988.), no neki smatraju da se autizam pojavljuje čak i ranije, oko 18. mjeseca života (Baron-Cohen et al., 1996.). Također se misli da je dijagnoza autističnog spektra, koja se pojavljuje između 18. i 20. mjeseca života, poprilično stabilna kroz djetinjstvo (Lord, 1995b; Stone et al., 1999.). Međutim, stabilnost pojedinih specifičnih dijagnoza (npr. PDD NOS) nije toliko stabilna pa prema tome, Stone (1999.) predlaže da su socijalni i komunikacijski nedostaci puno jači dijagnostički pokazatelji kod djece do tri godine života te da se smanjene, ponavljajuće i stereotipne aktivnosti i ponašanja, ne mogu detektirati u tako ranoj dobi.

Rađeni su eksperimenti snimanja razvoja dojenčadi od, najmanje, 12 mjeseci života koji su tako pratili rani razvoj autizma. Takvi eksperimenti su se pokazali izuzetno uspješnim jer su zabilježili značajne razlike u socijalnom, komunikacijskom i senzomotornom razvoju dojenčadi sa autizmom (Mars, Mauk & Dowrick, 1998.), kao i kod djece s metalnom retardacijom (Baranek, 1999.).

3.2 Aspergerov sindrom

Aspergerov sindrom se također nalazi u skupini koje obuhvaća autistični spektar poremećaja, no razlikuje se od ostalih po tome što se normalno ili približno normalno razvijaju jezične sposobnosti uz probleme s korištenjem jezika u socijalnim interakcijama, kao i socijalnim neugodnostima, izraženim nedostacima neverbalne ekspresije, idiosinkratizma, opsesivnih interesa i motorne nespretnosti (Tantam, 1988.). Deklarirani simptomi nabrojani su u Tablici 2. Često se povezuje s visoko-funkcionalnim autizmom, budući da se neki simptomi preklapaju te nije sasvim određena granica između ta dva poremećaja. Ipak, smatra se da dijete ima poremećaj visoko – funkcionalnog autizma, ako ne progovori nakon 36. mjeseca života; ukoliko progovori prije, dijagnosticiran mu je Aspergerov sindrom. Pronađeno je da se Aspergerov sindrom pojavljuje mnogo češće nego autizam, čak 2.6 – 3 naspram 1000 djece (C. Gilberg & Gilberg, 1983.).

Smatra se da djeca s Aspergerovim sindromom ne podržavaju teoriju misli, odnosno „theory of mind“. Teorija misli podrazumijeva mogućnost prepoznavanja i razumijevanja misli, želja, osjećaja, vjerovanja drugih ljudi kako bi shvatili njihove daljnje namjere (Baron –

Cohen, 1995.). Sinonim za teoriju misli je empatija (Gillberg, 2000.). Prema ovome, takva djeca ne mogu prepoznati tijek misli i osjećaja druge osobe te se ponašati u skladu s godinama.

Model neverbalne govorne ekspresije (NLD, eng. nonverbal language disabilities) predložen je od strane Johnson i Mycklebust (1971.; Mycklebust, 1975.). Naime, NLD nije pervazivni neurološki poremećaj, već predstavlja profil neuropsiholoških faktora i nedostataka koji se pojavljuju kao oštećenja na ljudske socijalne i komunikacijske sposobnosti. Nedostaci neuropsiholoških sposobnosti podrazumjevaju gubitak dodirne percepcije, psihomotorne koordinacije, vizualno – prostorne organizacije kao i nedostatak neverbalne komunikacije. On podrazumijeva oštećenje desne hemisfere. Ovaj model je koristan za više stvari. Prije svega je povezan s više različitih stanja oštećenja (Rourke, 1995.) i može sjajno poslužiti kao neurokognitivni model za Aspergerov sindrom, budući da se neki simptomi svakako preklapaju, ali ne i za autizam. Razlog tomu je što u autizmu dolazi do oštećenja lijeve hemisfere pa su vizualno – prostorne sposobnosti vrlo jake, dok je ovdje to nedostatak (Siegel, Minshew & Goldstein, 1996.). Isto tako, djeca s ovim modelom mogu percipirati kreativne igre, što je suprotno Aspergerovom sindromu.

Tablica 2. Kriteriji za Aspergerov sindrom u DSM-IV-TR*

ASPERGEROV SINDROM

1.	Kvalitativno oštećenje u socijalnim interakcijama, što se očituje kao najmanje dvoje od sljedećeg: a) znatnije oštećenje u korištenju većeg broja neverbalnih ponašanja, kao što su kontakt oči-u-oči, izraz lica, držanje tijela i geste kojima se uspostavljaju socijalne interakcije b) nesposobnost razvoja odnosa s vršnjacima koji odgovaraju razvojnom stupnju c) odsutnost spontanog dijeljenja uživanja, zanimanja ili uspjeha s drugim ljudima d) nedostatak socijalne ili emocionalne uzajamnosti
2.	Ograničeni opetovani i stereotipni modeli ponašanja, zanimanja i aktivnosti, što se očituje kao najmanje jedno od sljedećeg: a) izrazita zaokupljenost jednom ili s više stereotipnih i ograničenih modela zanimanja koji su nenormalni po intenzitetu ili po sadržaju b) očito nefleksibilno pridržavanje specifičnih, nefunkcionalnih postupaka ili rituala c) stereotipni i opetovani motorički manirizmi (npr. udaranje (ili kršenje) rukama ili prstima ili pak složeni pokreti čitavog tijela) d) stalna zaokupljenost dijelovima predmeta
3.	Uznemiravanje uzrokuje klinički nedostatak u socijalnim, profesionalnim, ili drugim važnim područjima funkcioniranja
4.	Ne postoji značajan klinički općeniti nedostatak u verbalnoj komunikaciji (npr. riječi počinje koristiti u drugoj godini, a fraze u trećoj.)
5.	Ne postoji značajna klinička prepreka u kognitivnom razvoju, ili razvoju odgovarajućih sposobnosti koje mogu osobi pomoći, prilagodljivo ponašanje (koje ne podrazumijeva socijalno) i zanimanje za okolinu u djetinjstvu
6.	Kriteriji se ne podudaraju ni s jednim pervasivnim poremećajem ili shizofrenijom

*(Prilagođeno na temelju Piven, 2005.)

4 MOLEKULARNA GENETIKA AUTISTIČNOG SPEKTRA POREMEĆAJA

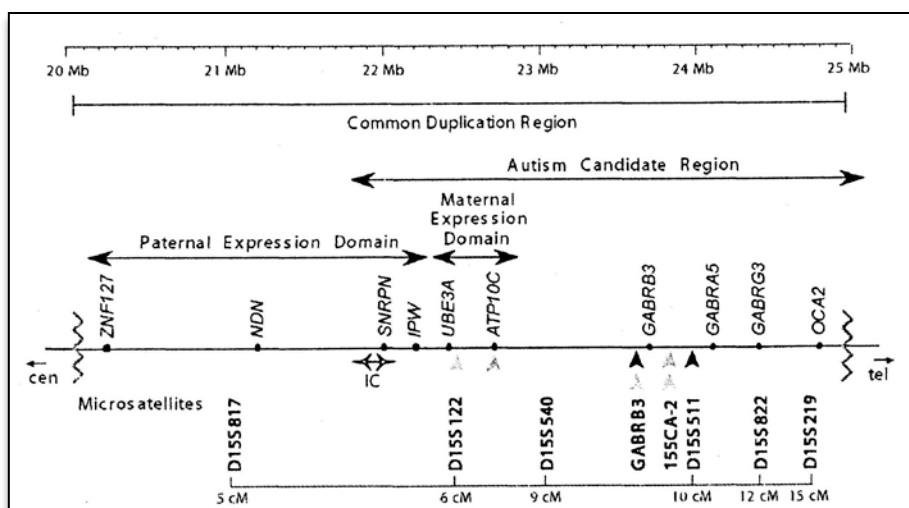
Većina znanstvenika za istraživanje molekularne genetike autističnog spektra poremećaja (eng. autistic spectrum disorder, ASD) obuhvaća autizam, Aspergerov sindrom i PDD-NOS, budući da oni predstavljaju kontinuum istog poremećaja s različitim stupnjevima strogosti i povezanosti intelektualnog funkcioniranja, za razliku od Rettovog sindroma, i dječjeg disintegrativnog poremećaja. Vjeruje se, a to pokazuju mnoga istraživanja, da je ASD svakako povezan s određenim genetičkim poremećajima. Pronalasci citogenetičkog poremećaja i poremećaja jednog gena, pokazuju heterogenost ASD-a koja može podrazumijevati lokusnu² ili alelnu³ heterogenost. Ipak, za idiopatski ASD, odnosno za slučajeve nepoznatog uzorka, predložene su različite oligogenetske i poligenetske teorije te različiti multifunkcionalni mehanizmi.

4.1 Citogenetički pronalasci uzroka autističnog spektra poremećaja

Smatra se da uzrok čestog obolijevanja od ASD-a, primarno leži u citogenetskoj patologiji pa su napravljena istraživanja koja su pokazala da se citogenetičke abnormalnosti pojavljuju 3-5% više u ASD-u. (Reddy, 2005.; Ritvo et al., 2001.; Wassink et al, 2001. a i b). Postoji više ciljnih regija za koje se smatra da dolazi do takvih abnormalnosti. Međutim, među prvim otkrivenim su bile na kromosomu 7 i 15, tj. točniji položaji su 7q31 (neki znanstvenici tvrde da bi mogla biti i regija 7q21-22) i 15q11-13. Pretpostavlja se da je regija 15q11-13 (Slika 1.) vjerojatnija za uzrok ASD-a, budući da se ovdje abnormalnosti pojavljuju uz aproksimativni postotak od 1%. Citogenetičke abnormalnosti koje se u toj regiji događaju su duplikacije u majčinskom dijelu ili prekobrojne invertirane duplikacije. Što se tiče regija na kromosomu 7, misli se da ovdje obilježje ostavlja očinski dio kromosoma te da dolazi do delecija na tom kromosomu koje se preklapaju s ciljnom regijom.

² Lokusna heterogenost podrazumijeva oštećenja u različitim lokusima, ili genima, koji mogu uzrokovati isti fenotip.

³ Alelna heterogenost podrazumijeva različite varijante istog gena koji vode do različitih obrazaca genetičkih oboljenja.



Slika 1. Kromosomalna ciljna regija za autizam – 15q11-13

(Valovite linije prikazuju delecijske/duplikacijske točke pregiba, ovisno o usmjerenosti prema centromeri (cen) ili telomeri (tel). Prikazane su očeve i majčinske ekspresijske domene na kromosomu 15, kao i ciljna regija za autizam, gdje vidimo da se preklapa s majčinom, i dijelom očevom, regijom temeljenu na duplikaciji. IC predstavlja imprinting centar 15q kromosoma. Mapirani su geni unutar regija te su korišteni mikrosatelitni markeri za analizu povezanosti među njima. Lokusi koji bi mogli biti povezani, označeni su svijetlim i tamnim strelicama (Nurmi et al., 2003.))

Novija istraživanja pokazuju da postoje još delecije na kromosomu 2 (2q37) i kromosomu 22 (22q11). Delecije na položaju 2q37 često su još povezane s bolestima bubrega, brahidaktilijom, hipotonijom i dismorfničnim obilježjima (Wasink et al., 2005.), dok su delecije na položaju 22q11 neprimjećene kod istraživanih osoba s autizmom, ali nedavna otkrića delecija 22q13.3 pokazuju suprotni dokaz (Manning et al., 2004.). Također regija 3p21-24 je kandidat za Aspergerov sindrom (Rehnstrom et al., 2006.)

4.2 Poremećaji jednog gena povezani sa autističnim spektrom poremećaja

Nekoliko pojedinačnih poremećaja jednog gena, povezani su s povećanim rizikom oboljevanja od ASD-a. Najčešći koji se spominju su tuberozna skleroza (TSC) i fragilni X sindrom (FRAXA), a nešto manje korišteni su fenilketonurija (PK) i Smith-Lemli-Opizt sindrom (SLO). Nekad se smatralo da je i neurofibromatoza povezana s ASD-om, ali nedavna epidemološka istraživanja na većim uzrocima ljudi s ASD-om, su pokazali da nemaju veze. (Fombonne, 2003.)

Tuberozna skleroza (TSC) je autosomalni neuro-kožni poremećaj kod kojeg se događaju različite mutacije u TSC1 genu na kromosomu 9q34 i u TSC2 genu na kromosomu 16p13 (Roach & Sparagana, 2004). Istraživanja napravljena na djeci, pokazali su veće postojanje TSC-a u autizmu, kao i autizma kod djece s tuberozne skleroze čak 100 puta više nego što je zapravo bilo očekivano (Fombonne, 2003.; Harrison & Bolton, 1997.). Time se pokazuje da djeca s tuberoznom sklerozom mogu razviti ASD. Daljnja istraživanja pokazuju da je kritična mutacija u TSC2 (u usporedbi s TSC1; Lewis et al., 2004.).

Fragilni X kromosom (FRAXA) je jedna od češćih uzroka blaže metalne retardacije koja se pojavljuje većinom kod dječaka. Molekularna baza ovog sindroma je nestabilna ekspanzija ponavljajućih „otoka“ CGG (>200 ponavljanja) u netranslatiranoj 5' regiji FMR1 gena lociranog na kromosomu Xp27, čime rezultira metilacijom tih „otoka“ i reducirajućom translacijom FMR1 proteina (Oostra & Chiurazzi, 2001.; Sutcliffe & Nelson, 1992.) . Negdje oko 2 – 5% djece i adolescenata s ASD-om nosi potpunu mutaciju FRAXA ili nekakve mozaicizme u toj regiji (Reddy, 2005., Fombonne, 2003., Wassink & Piven, 2001.). Ipak, kod većeg uzorka ljudi s ASD-om nije pronađena povezanosti s istim prema striktnim kriterijima.

Smith-Lemli-Opitz sindrom (SLO) je autosomalni recesivni poremećaj uzrokovan mutacijama u genu za Δ^7 -dehidrokolesterol reduktazu što vodi do povećanja koncentracije 7-dehidrokolesterola (Tint et al., 1994.; Irons et al., 1993.) u serumu. Dvije studije su pokazale da je visoka stopa ove mutacije zabilježena kod osoba sa ASD-om, osobito kod djece nakon pete godine kod kojih započinje nadopunjavanje kolesterola.

4.3 Kandidirajući geni za ASD

4.3.1 Kromosom 2 i kromosom 6

Znanstvenici su također testirali gene koji bi mogli biti kandidati uzroka ASD-a pa tako mogu biti pozicionirani u blizini regija interesa te je većina predloženih gena selekcionirana na temelju jednostavnih genetičkih poremećaja ili životinjskih modela. Prema lokusima na kromosomu 2, neke su studije dale dokaze da postoje različite mutacije ili varijante u genima koji sudjeluju u razvoju mozga (Seguardo et al. 2005.). Na ono što su prije svega sumnjali je gen odgovoran za kodiranje mitohondrijskog aspartat/glutamat nosača te su neke studije pokazale veliki rizik oboljevanja od autizma uslijed takvog uzroka, ali su napravljene studije koje su pokazale suprotno, odnosno da nema povezanosti na većem broju

oboljelih ljudi. Slično je pronađeno i na kromosomu 6 gdje su gen za glutamatski receptor (GluR6) povezali s ASD-om, budući da je glutamat odgovoran za razvoj mozga, učenje, memoriju te za dokaze postsmrtnih abnormalnosti mozga (Jamain et al., 2002.).

4.3.2 Kromosom 7

Postoji dosta genskih kandidata za ASD na kromosomu 7, među kojima je FOXP2 (Forkhead Box 2) čije mutacije dovode do nedostatka verbalne komunikacije. No, osim dviju studija koje su napravljene, niti jedna druga nije pokazala takve dokaze (Gong et al., 2004.; Li et al., 2005.). Reelin gene (RELN) je drugi kandidirajući gen na kromosomu 7 koji bi mogao biti uzrokom ASD-a, gdje je na obdukcijskoj analizi kod osoba sa autizmom pronađen u smanjenoj koncentraciji u cerebralnom korteksu nego što se očekivalo (Fatemi et al. 2005.). Reelin je protein koji igra važnu ulogu u migraciji neurona, formiranju kortikalnih slojeva i sinaptogenezi. Prema nekim studijama, pronađeno je da se ponavljaju tri nukleotidna polimorfizma u 5' netranslatiranoj regiji RELN gena koji mogu biti povezani sa ASD-om (Serajee et al. 2006.).

Još su tri bitna gena na ovom kromosomu kandidati uzroka za ASD. Prvi od njih je LMB1 gen, lociranog na 7q31, koji kodira za β 1-lanac laminina – proteina koji je bitan za rani neuralni razvoj kao i za migraciju neurona. Smatra se da je prisutna „missense“ mutacija u egzonu 30 ovog gena, poveznica s ASD-om (Bonora et al. 2005.). Drugi gen je EN2 koji kodira za „homeobox“ transkripcijski faktor, važan za razvoj mozga i ostatak neuralnog sustava (Benayed et al., 2005.). Mutacije u tom genu pokazuju hipoplastičnost malog mozga sa smanjenim brojem Purkinjeovih stanica, istraživanih kod odraslih štakora što je jednako nalasku kod ljudi s autizmom (Bauman et al., 2005.). Posljednji kandidat na ovom kromosomu je homeobox A-1 (HOXA-1) gen, lociran na 7p dijelu kromosoma, koji je također igra ulogu u razvoju neuralnog sustava, točnije u razvoju rombičnog mozga (rhombencephalon) kod vertebrata (Ingram et al., 2000.; Barrow et al., 2000.). Smatra se da je alel A kritični faktor, no kasnija istraživanja su pokazala da su alel G i genotip AG/GG – kritični faktori (Conciatori et al., 2004.). Genotip AG/GG je povezan s povećanjem obima glave, dok je kod individua sa ASD-om, povezan s makrocefalijom (Fombonne et al, 1999.). Ipak, hipotezirani poremećaj razvoja moždanog debla nije dokazan skeniranjem mozga pa je za sada povezanost ovog gena sa ASD-om isključena (Leinhart et al., 2006.).

4.3.3 Kromosom 15

Na kromosomu 15, u regiji 15q11-13, je također pronađeno nekoliko gena koji mogu kompentirati za mjesto poveznice sa ASD-om. Geni odgovorni za kodiranje receptora gama-aminobutirične kiseline (GABA3) su svakako privukli pažnju, budući da je otkriveno smanjene istih u himpokampusu (Blatt et al., 2001.), kao i supresirana inhibicija ovog neurotransmitera (Hausman et al., 2001.). Međutim, za ove gene, kao i moguće kandidatne gene za ATPazu, razred V, tip 10C (ATP10C) i ubiquitin-protein ligazu E3A (UBE3A) smještene na majčinoj domeni ekspresije (Slika 1.), postoje za sada neuvjerljivi dokazi jer je regija 15q11-13 vrlo kompleksna zbog područja visoke rekombinacije između očinske i majčinske domene. (Nurmi et al. 2003.)

4.3.4 Kromosom 17

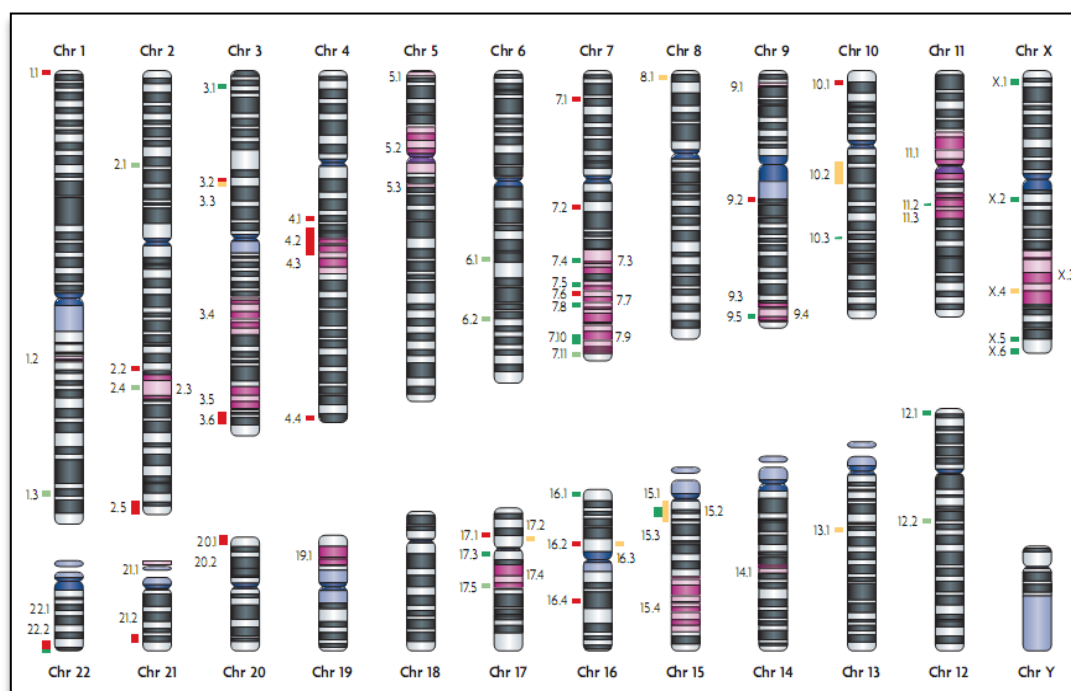
. Zanimljivo je viđenje hiperserotonemije kod djece s autizmom (Anderson et al., 1987.) pa je prema tome gen za transporter serotonina (SLC6A4) na kromosomu 17, bio jedan od interesa. Pokazano je da dolazi do različitih delecijских/insercijских polimorfizama u transkripcijskoj kontrolnoj regiji gena (5-HTTLPR⁴), odnosno promotoru te varijabilan broj uzastopnih ponavljanja u intronu 2 (STin2) (Greenberg et al. 1999.). Nekoliko studija je pokazalo povezanost kratkih alela 5-HTTLRP sa ASD-om (McCauley et al., 2004.), dok su neke pokazale da su dugački aleli povezani što može biti uzrokom pojave različitih simptoma ovog poremećaja (Yirmiya et al. 2001.). Na temelju ovakvih studija je pokazana je važnost ovog gena u genetici autizma.

4.3.5 Kromosom X

Usproks pomanjaku istraživanja napravljenih na X-kromosomu, koja su svejedno dala pozitivan rezultat povezivanja sa ASD-om, dalo se naslutiti da postoje i neki geni koji bi mogli biti kandidati za taj spektar. Dva neuroligin gena (NLGN) na pozicijama Xp13 (NLGN3) i Xp22 (NLGN4) koja su bitna za sinaptogenezu, pokazuju nekonzervativne mutacije kod pojedinačnih obitelji, ali ne i kod većeg broja osoba s ASD-om. Postoje i varijacije ovih gena, primjerice NGLN4X koji pokazuje frameshift mutaciju što ko-segregira s nespecifičnom metalnom retardacijom i ASD-om na većem uzorku ljudi, ali to isto ne

⁴ 5-HT je 5- hidroksitriptamin odnosno drugi naziv za serotonin pa time i 5-HTTLPR koji označava serotoninški transporter povezan s polimorfizmom.

pokazuje s poremećajima kod koji je jedan gen uzrok (Laumonnier et al., 2004.). Kako su slabe obzervacije ovih gena, nije baš sigurno koliku ulogu ovi geni igraju u ASD-u. Iste rezultate istraživanja su pokazali geni za metil-CpG-vezajući protein 2 (MeCP2) – u slučaju Rettovog sindroma (Lam et al., 2000.), kao i monoamin-oksidaza A (Cohen et al., 2003.).



Slika 2. Položaji svih kandidirajućih gena za ASD (Abrahams et al., 2008.)

5 NEUROFIZIOLOGIJA I NEUROANATOMIJA AUTIZMA I ASPERGEROVA SINDROMA

Postoje čvrsti dokazi da je autizam, kao i Aspergerov sindrom, temeljen na neurobiološkoj bazi što podrazumijeva neuroanatomiju i neurofiziologiju. Kako su simptomi ovih poremećaja na psihičkoj razini, smatra se da su povezani s nizom različitih regija, struktura i fizioloških procesa u mozgu. Istraživanja su napravljena tako da su uspoređena, pretežito djeca, sa autizmom i bez autizma. Na ovaj način se uporno traže dokazi koji bi barem približno osvijestili uzrok ovih poremećaja.

5.1 Neuroanatomija

Neuroanatomska istraživanja su rađena na relativno neinvazivnim tehnikama funkcionalnog oslikavanja mozga kao što su fMRI (funkcionalna magnetska rezonanca) i PET (pozitron-emisijska tomografija) te su statistički obrađene. Nađeno je nekoliko abnormalnosti struktura u mozgu među kojima su navažnije za cerebrum, cerebellum, amigdala, talamus i hipokampus.

5.1.1 Veliki mozak, *cerebrum*

Dokazano je da, nakon 12. mjeseca rođenja (Hazlett et al. 2005.), dolazi do značajnog povećanja cijelog cerebralnog volumena kod autističnih skupina u odnosu na kontrolne. Podaci koji idu u prilog tome jesu da prosječan cerebralni volumen, uz standardnu devijaciju od 25,6, za autiste iznosi 1222,8 cm³, dok za kontrolnu skupinu iznosi 1123,7 cm³ uz standardnu devijaciju od 32,5 (Piven et al. 1996). Ovakvi podaci nisu zabilježeni kod pacijenata s Aspergerovim sindromom te nije bilo razlike između njih samih i kontrola. (McAlonan et al 2002.).

5.1.1.1 Razlike u bijeloj i sivoj tvari

Kako se mozak sastoji od bijele tvari koja zajedno s dubokim sivim jezgrama sudjeluje u izgradnji centralnog dijela istog, i sive tvari koja izgrađuje periferni dio te čini koru velikog mozga, bilo je postavljeno pitanje mijenja li se veličina ovih tvari prilikom poremećaja. Prema tome, neka istraživanja su pokazala povećanje sive, ali ne i bijele tvari kod dječaka sa autizmom u dobi od 7,8 do 17,9 godina. (Lotspeich et al. 2004.). Uspoređujući s kontrolnim

skupinama, jednako je zabilježeno i kod djece od 7 do 15 godina s Aspergerovim sindromom te se smanjenje odnosi na thalamus i stražnje regije mozga (McAlonan et al. 2009.).

Tablica 3. *Prosječan volumen lijeve sive tvari po pojedinim režnjevima (Piven et al. 2005.)*

Volumen/cm³	Autizam		Kontrola	
Režanj	Prosječna vrijednost	Standardna pogreška	Prosječna vrijednost	Standardna pogreška
Frontalni	124,4	4,0	112,8	2,1
Temporalni	82,2	2,2	76,2	2,1
Parijetalni	74,8	2,3	68,9	2,3
Okcipitalni	44,1	2,5	43,8	2,1

Međutim, u odnosu na pacijente sa autizmom je pokazano da pacijenti sa Aspergerovim sindromom imaju povećanje bijele tvari u okolini thalamusa i kod samog cerebelluma. (McAlonan et al 2009.).

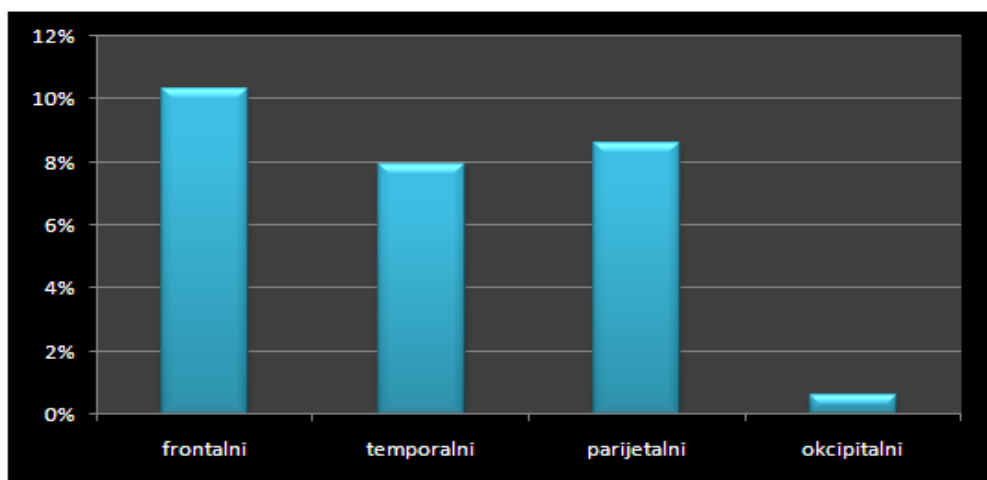
Kada je promatrana promjena sive i bijele tvari u različitim režnjevima kod dječaka u dobi od 2. do 4. godine, u odnosu na kontrolnu skupinu u istoj dobi, pokazano je da dolazi do značajnog povećanja bijele tvari u frontalnom i parijetalnom režnju te sive tvari u frontalnom i temporalnom režnju. Nije zabilježeno povećanje bilo koje od tvari u ostalim režnjevima kod dječaka preko 4 godine. (Carper et al. 2002.) Također, rađena istraživanja na 2- i 3-godišnjim autističnim dječacima, dokazano je povećanje cerebralno (18%) i cerebelarno (39%) povećanje bijele tvari te povećanje cerebralne sive tvari (12%) naspram kontrolne skupine iste dobi. Nije dokazano povećanje sive tvari kod cerebelluma na istom uzorku autističnih dječaka, ali svakako je omjer sive i bijele tvari nešto manji, kao što je i redukcija VI-VII režnjeva vermisa. (Courchesne et al., 2001).

Prema konkretnom istraživanju (Piven et al. 2005.) na nešto starijim autističnim uzorcima (13-29. god), rezultati su pokazali povećanje volumena sive tvari kortikalne lijeve hemisfere u frontalnom i temporalnom režnju, ali ne i značajno povećanje bijele tvari (Tablica 4.). Time su dokazali tvrdnju da se povećanje sive i bijele tvari događa u vrlo ranom post-natalnom razdoblju, ali ne i u adolescentnom i odraslom. (Courchesne et al., 2001.)

Tablica 4. *Volumeni bijele i sive tvari po hemisferama (Piven et al. 2005.)*

Efekt na tvar i hemisferu	Autizam		Kontrola	
	Volumen/cm ³	Standardna pogreška	Volumen/cm ³	Standardna pogreška
Siva/Lijeva	325,4	7,4	301,6	4,1
Bijela/Lijeva	213,3	6,0	197,6	4,7
Siva/Desna	317,8	6,1	308,9	6,2
Bijela/Desna	235,0	7,5	218,4	5,6

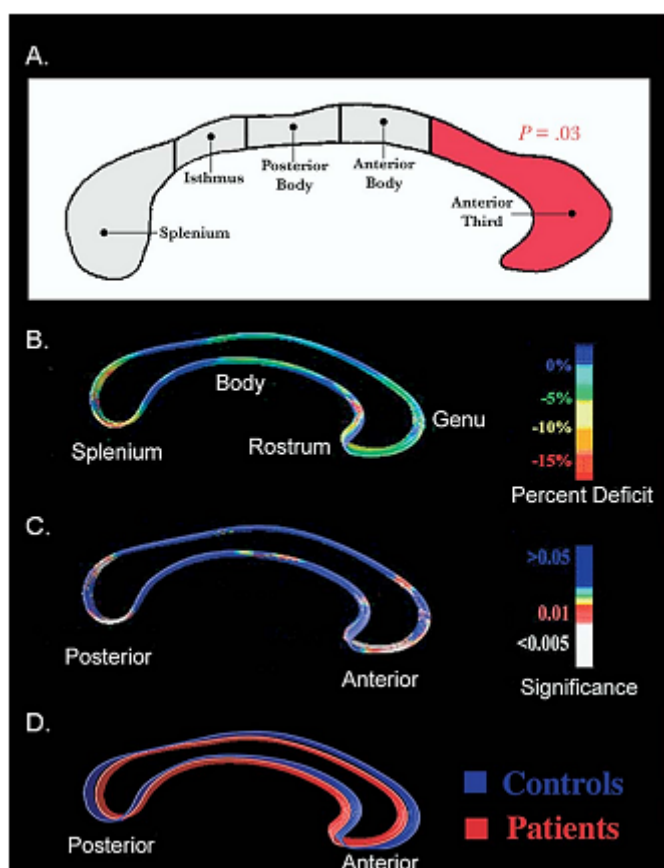
Osim toga, prikazano je da djeca s Aspergerovim sindromom posjeduju manje bijele tvari u frontalnom režnju desne hemisfere, s nešto više bijele tvari u lijevom parijetalnom režnju. (McAlonan et al. 2009.) Zato možemo zaključiti da je kod Aspergerova sindroma dominantno pogođena desna hemisfera, dok se za autizam pretpostavlja da je promjenama, uglavnom pogođena lijeva hemisfera.



Graf 1. *Postotak različitosti autizam – kontrola u lijevoj hemisferi po režnjevima (Piven et al. 2005.)*

5.1.1.2 *Žuljevito tijelo, corpus callosum*

Primjećeno je, također, smanjivanje pojedinih regija žuljevitog tijela. Dok su jedni potvrdili potpunu redukciju regija u žuljevitom tijelu (Boger-Megiddo, 2003.), drugi su dobili rezultat smanjivanja samo tijela i posteriornih regija žuljevitog tijela kod autističnih pacijenata



Slika 3. A) Prikaz građe žuljevitog tijela, B) Smanjenje anteriorne trećine žuljevitog tijela, C) Značajno smanjenje debljine žuljevitog tijela, D) Razlike oblika žuljevitog tijela (Vidal et al. 2006.)

Podaci govore o tome da je do najznačajnije redukcije došlo u spleniumu i genuu žuljevitog tijela, čak 14% u odnosu na kontrolnu skupinu (Alexander, A.L. et al 2007.). Uz to je prikazana i redukcija debljine žuljevitog tijela u regijama spleniuma, samog tijela corpusa calosuma i genua (Slika 3B, 3C). Prema tome možemo zaključiti da postoje i različiti anatomske oblici kod autističnih pacijenata i kontrola koja pokazuju smanjenost anteriorne – posteriorne duljine i samog svoda središnjeg tijela corpusa calosuma. (Slika 3C.).

Naime, smatra se da je, upravo smanjivanjem debljine središnjeg dijela tijela corpusa calosuma, smanjen broj niti iz primarnog i sekundarnog somatokorteksa koje prolaze upravo kroz taj dio (Waiter et al 2005.), kao i one iz orbitofrontalnog korteksa koje prolaze kroz genu. Ovaj podatak je vrlo bitan budući da ukazuje na smanjenu povezanost žuljevitog tijela sa ostalim dijelovima mozga pa time i vjerojatno do nedostatka normalne neurološke ili psihološke aktivnosti. Ako obratimo pažnju samo na orbitofrontalni korteks, koji je zaslužan

(Piven et al. 1997.). Isto tako, nedavna istraživanja pokazuju redukciju regija spleniuma i isthmusa (Waiter et al. 2005.) te genua i rostruma u žuljevitom tijelu kod istih pacijenata (Chung et al. 2004.). Metodom magnetske rezonance, prilikom skeniranja čitavog mozga, dokazana je značajna redukcija žuljevitog tijela kod autističnih pacijenata (u odnosu na kontrolu), a pri tome i značajno smanjenje anteriorne trećine žuljevitog tijela.

normalno funkcioniranje socioloških i emocionalnih mogućnosti te pokazuje značajnu uključenost u neuroanatomiji teorije misli, vidimo da su upravo to simptomi autizma. Zanimljivo je što kod djece s autističnim poremećajem i nije očekivan ovakav rezultat žuljevitog tijela jer dolazi do povećanja volumena mozga gdje bi onda logičan slijed bio i povećanje samog žuljevitog tijela, no to ovdje nije slučaj.

Usporedbe radi, s djecom Aspergerova sindroma je malo drugačija situacija. Iako se još vode polemike oko toga, za sada nije zabilježeno nikakvo značajno povećanje ili smanjenje cijelog žuljevitog tijela, no zabilježena je redukcija posteriorne trećine, u odnosu na kontrolnu skupinu te povećana anteriorna strana, u odnosu na osobe s autizmom. Također, uspoređujući s kontrolama, osobe s autizmom pokazale su redukciju bijele tvari žuljevitog tijela u lijevoj hemisferi, dok su pacijenti s Aspergerovim sindromom pokazivali jednako tako – samo u desnoj hemisferi. Razvojni faktori koji bi doveli do lokalizirane redukcije corpusa, su nepoznati, no postoji vjerojatnost da različiti rast regija corpusa je uzrokovano različitim procesima.

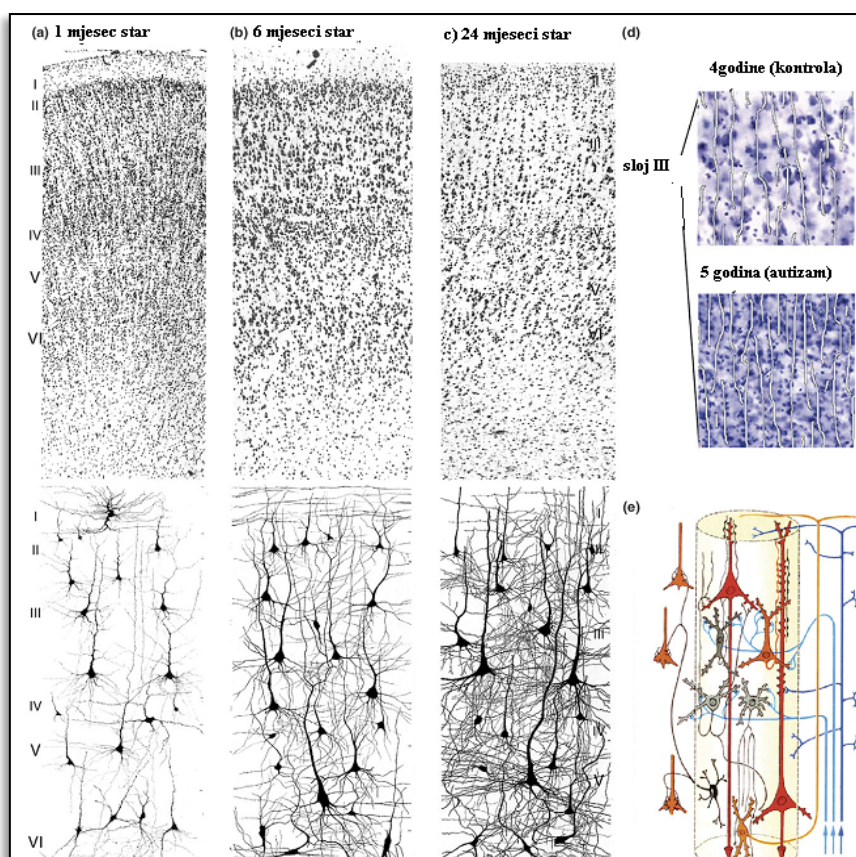
5.1.1.3 Talamus, *thalamus*

Za talamus se smatra da je bitna struktura uključena u autizam, budući da je zaslužan u sposobnostima pažnje, memorije, jezičnih i emocionalnih mogućnosti što je upravo nedostatak kod autizma. Također se vjeruje da ima utjecaja na kortikalnu organizaciju i diferencijaciju prilikom razvoja živčanog sustava. Nadalje, prema istraživanjima dokazano je da postoji smanjena korelacija prema ukupnoj veličini mozga te da su lijeva i desna strana talamusa u manjoj korelaciji kod osoba sa autizmom nego što je to kod kontrolnih uzoraka. Štoviše, dokazan je smanjen volumen talamusa u odnosu na povećanje volumena mozga. Prema podacima u Tablici 5., može se vidjeti da postoje varijacije između dviju strana talamusa, što nije zabilježeno kod kontrolne grupe.

Tablica 5. *Prosječni volumeni talamusa kod osoba sa autizmom, u odnosu na kontrolu*

Volumen /cm ³	Autizam		Kontrola	
	Prosječna vrijednost	Standardna pogreška	Prosječna vrijednost	Standardna pogreška
Desni dio	6,80	0,41	6,98	0,54
Lijevi dio	6,76	0,29	6,94	0,49
Ukupnost	13,67	0,61	13,92	1,02

Pretpostavlja se da je talamus uključen u funkcionalnu diferencijaciju korteksa, s talamičkim aksonima koji prispjevaju tijekom fetalnog razvoja, vjerojatno predstavljajući prve dolazne signalne u korteks te na taj način inicirajući topografsku organizaciju poveznica u zrelom mozgu. Prema tome, smanjenjem njegove uloge dolazi do siromašno organiziranih i manje diferenciranih klastera neurona koji bi utjecali na normalne živčane puteve. Što se tiče, Aspergerova sindroma, smatra se da talamus nije pogođen (osim što je povećana bijela tvar u okolini), budući da talamus prati razvoj mozga. (Tsatsanis et al 2003.). Zanimljivo je to što je reportirano da dolazi do promjena kod staničnih kolona⁵ u autizmu (Slika 4.). Tijekom prve godine života dolazi do naglog dendritičkog povećanja, no već pri drugoj godini dolazi do toga da su minikolone udaljene jedna od druge s manjom gustoćom stanica što pretpostavlja da se događaju pojedine preturbacije u fundamentalnoj organizaciji minikolona kod autizma (Casanova et al 2002, 2006). Za sada je ovakvo istraživanje rađeno samo u III. sloju neurokorteksa.



Slika 4. Prikaz i način slaganja minikolona u različitim razdobljima života te u usporedbi autizma i kontrole

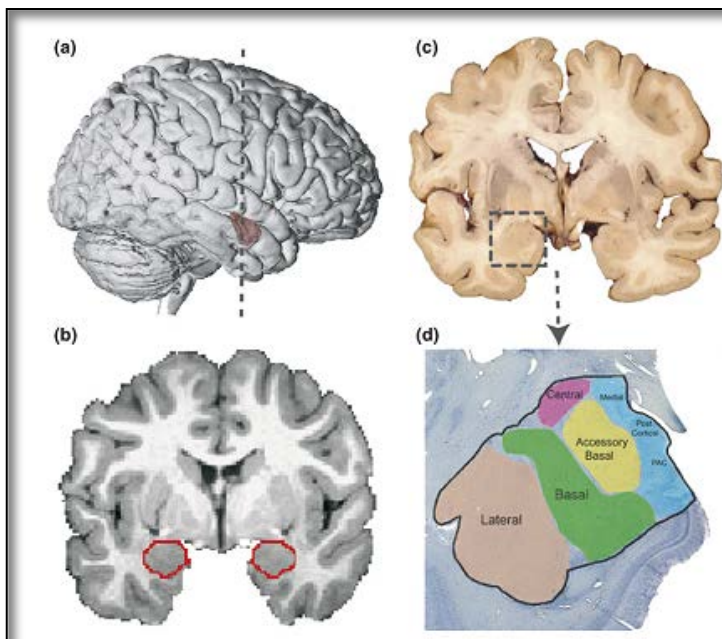
⁵ Najmanja stanična kolona se naziva mikrokolona što može biti definirano kao skup tijela živčanih stanica osobito u III-V sloju neurokorteksa.

5.1.1.4 Amigdala, amygdala

Amigdala je parna struktura sastavljena od skupa 13 jezgara u tri klastera, smještena unutar medijalnog dijela temporalnih režnjeva, točnije ispod uncusa temporalnog režnja, pri anteriornom kraju hipokampusa i inferiornog roga lateralne ventrikule. Smatra se dijelom limbičkog sustava te sudjeluje u procesima memoriranja, straha i

emocionalnih reakcija. Osim toga, amigdala je jedna od abnormalnih područja u mozgu tijekom autizma te zaslužna za prepoznavanja izražaja lica.

Prema istraživanjima se misilo da je amigdala povezana samo s hipotalamusom, no u posljednja dva desetljeća je prikazano da je amigdala povezana i s mnogim područjima mozga, uključujući i neokorteks. Ona prima veliku količinu senzornih signala koji su već obrađeni te tako jezgre mogu odgovoriti na različite somatosenzorne, vizualne, auditivne i sve tipove visceralnih signala. Kod kontrolnih skupina je zabilježena amigdalna aktivnost, dok kod osoba s autizmom i Aspregerova sindroma – nije; no zato je bila povećana procesivnost dijelova temporalnog režnja odgovorom na verbalno označene vizualne stimulacije i procesiranje lica i očiju (Barhon – Cohen et al 2000.). Istraživanja vođena o veličini same amigdale prikazuju da dolazi do povećanja oko 13%-16% kod djece s autizmom (starosti 36-56 mjeseci), u odnosu na kontrolnu skupinu iste dobi (Sparks et al 2002.). Također, kod kontrolne skupine koja je predstavljala dječake normalnog razvoja od 8. do 18. godine, amigdala se povećala za 40% u odnosu na manju dob, dok se kod dječaka s autizmom iste dobi nije povećala (Schumann et al 2004.). Pretpostavlja se da kod dječaka s autizmom povećanjem amigdale u djetinjstvu, njezin razvoj se zaustavlja, a za to vrijeme se razvija amigdala kod procesa normalnih razvoja. Međutim, može se dogoditi da amigdala ostane manjeg volumena kod dječaka s autizmom od onih dječaka s normalnim razvojem te se pojavljuju deficiti koji predstavljaju simptome autizma. Isto tako, primjećeno je kod osoba s autizmom posjedovanje manjeg broja neurona u amigdali (Schumann and Amaral, 2006.).

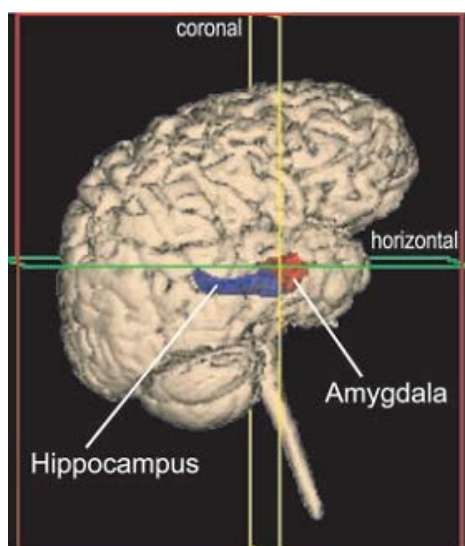


Slika 5. Položaj amigdale u mozgu

5.1.1.5 Hipokampus, *hippocampus*

Hipokampus je glavni sastavni dio velikog mozga koji pripada limbičkom sustavu i ima važnu ulogu u dugoročnoj memoriji i prostornoj navigaciji. Parna je struktura i pripada temporalnom režnju. Njegovim oštećenjem dolazi se do simptoma karakterističnih za autizam.

Mjerenjem tijela hipokampusu nisu zamijećene razlike između kontrolnih skupina i osoba s Aspergerovim sindromom (Schultz et al 2000.). Kod osoba s autizmom zamijećeno je povećanje desne hipokampalne regije za 12% u odnosu na kontrolu s tipičnim razvojem. Osim toga, djeca s autizmom, ali bez metalne retardacije, imali su povećanu i lijevu stranu hipokampalne regije za 9%. (Schumann et al 2004.). Upravo takvim povećanjem, dovodi se u pitanje da li uzrokuje simptome autizma. Osim toga, primjetilo se da tijekom adolescencije,



kao i kod amigdale, ne dolazi do povećanja hipokampusu (Schumann et al 2004.). Jednako kao i kod amigdale, zamijećen je manjak neurona kod hipokampusu. (Baumann and Kemper, 1994.), no neka istraživanja pokazuju povećanje gustoće pa se još uvijek vode polemike oko toga.

Smatra se da je povezanost amigdale i hipokampusu vrlo bitna za memoriju koja podrazumijeva teoriju misli (Welchew et al., 2005.).

Slika 6. *Položaj hipokampusu*

Što se tiče povećanja hipokampalne regije, zaključeno je da možda postoji i povećanje povezanosti pa time i stvaranje kompleksnih prostornih mapa te razvitka bolje memorije. Istraživanja rađena na animalnom modelu pokazala su da neke vrste koje su razvile mogućnost hvatanja ptica za hranu, imaju i povećani hipokampus, u odnosu na druge koje to nisu razvile i time nisu imale povećani hipokampus (Clayton and Krebs, 1994.). Na temelju ovog istraživanja, rađeno je i drugo u kojem osobe s autizmom nisu jednako sposobne naučiti rutu na mapi, ali su definitivno superiorniji u brzini memoriranja i reproduciranja mape, u odnosu na kontrolne skupine koje imaju tipični razvoj. (Caron et al. 2004.).

5.1.2 Mali mozak, *cerebellum*

Pet MRI studija na pojedincima s autizmom u širokom rasponu dobi, našli su povećani mali mozak, u odnosu na kontrolu (Minshew et al. 2005.) Općenito se smatra da je povećanje malog mozga proporcionalno povećanju velikog mozga. Samo je jedna objavljena studija do danas ispitivala djecu mlađe dobi od 3 godine, i u ovoj studiji nije pronađena razlika u veličini malog mozga između djece kod koje postoji rizik za autizam i tipično razvijene kontrole (Hazlett et al. 2005.). Za razliku od ukupne količine malog mozga, studije pokazuju da njegova poveznica, vermis cerebelli, je nešto manja kod nekih pojedinaca s autizmom, točnije je došlo do redukcije središnjeg dijela vermisa koji obuhvaća režnjeve VI-VII te VIII-X (Kauffman et al 2003.). Međutim, vermis može biti i veći i manji (Courchesne et al 1994.), čime su ove razlike u veličini rezultat heterogenog autističnog fenotipa (Piven et al 1997.). Osim toga, hipoplazija vermisa nije uobičajena za autizam, koliko kod drugih psihičkih/mentalnih poremećaja i bolesti. (Okugawa et al 2003.).

Kod malog mozga u osoba s autizmom, zabilježen je smanjen broj Purkinjeovih stanica, naročito u hemisferama (Palmen et al 2004.). Uz to, smatra se da dolazi do povećanja bijele tvari kod malog mozga u Aspergerovom sindromu u odnosu na osobe s autizmom (McAlonan et al 2009.), dok je siva tvar smanjena (Cody et al 2002.)

5.2 Neurofiziologija

Osim promjena na neuroanatomskom području, došlo je do logičnih zaključaka da bi takve promjene mogle uzrokovati i neurofiziološke promjene, odnosno da bi takve promjene mogle uzrokovati i neuroanatomske promjene. Do sada su znanstvenici uvjereni da dolazi do poremećaja u sintezi serotonina, dok se za ostale neurofiziološke promjene rade intenzivna istraživanja. U gore navedenim neuroanatomskim promjenama, mogle su se zamijetiti i neke neurofiziološke, stoga ću se u daljnjim poglavljima osvrnuti samo na neurotransmitere koji su zaslužni i za autizam i za Aspergerov sindrom.

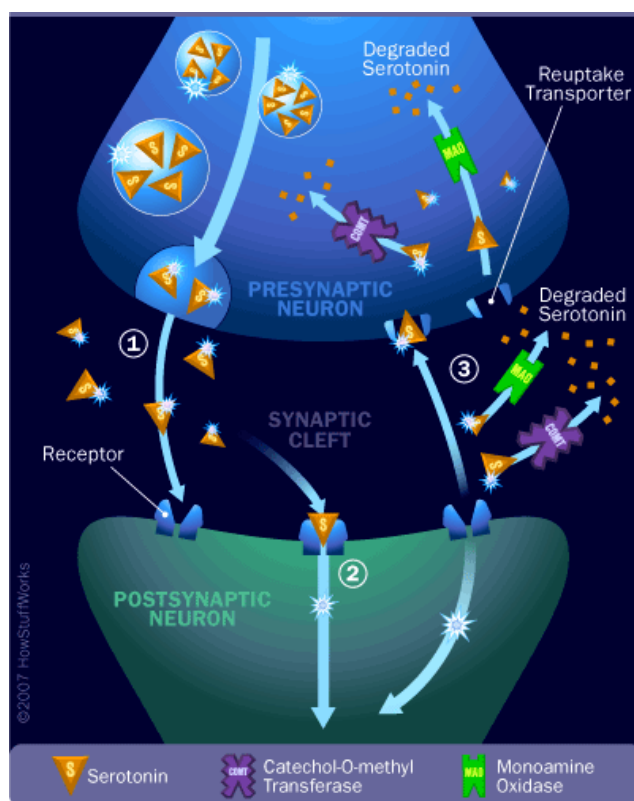
5.2.1 Serotonin

Osnova funkcioniranja razvoja živčanog sustava se jednostavno može definirati kao „uzmi ili ostavi“. Prema ovom principu, ukoliko dođe do povećanog razvoja mozga što podrazumijeva povećani broj stanica, kao i njihovih poveznica, nego što je to prisutno kod normalnog razvoja živčanog sustava pa sukladno tome mozak mora ukloniti suvišne ili nekorisne poveznice i stanice prema signalima koje dobiva. Najjednostavniji signal za uklanjanje takvih stanica i poveznica može poslužiti upravo neurotransmiter koji je već prisutan i funkcionira u prijenosu signala kod stanica. Većina monoaminskih neurotransmitera je prisutna već relativno rano, no pretpostavlja se da je serotonin najranije prisutan u većini terminalnih regija te regulira sazrijevanje istih, budući da sam može namjestiti svoju gustoću u njima – fenomen koji se može nazvati autoreglativni razvoj.

Serotonin je poznati monoaminski neurotransmiter koji regulira funkcije poput fine mišićne kontrakcije, regulacije temperature, apetita, osjećaja boli, ponašanja, krvnog tlaka i disanja. Kada je u ravnoteži, daje osjećaj zadovoljstva i mentalne opuštenosti. Stvara se u mozgu, pinealnoj žlijezdi, trombocitima i probavnom traktu, a njegova ciljna tkiva su: kora malog mozga, hipotalamus (suprahijazmatska jezgra), striatum, hipokampus i neokorteksu, a posebno vidni korteks. On je važan u prijenosu impulsa između živčanih stanica, ali ima ulogu i u cirkulaciji krvi. Promjene njegove koncentracije unutar mozga mogu dovesti do različitih poremećaja ponašanja, a regulira razvoj serotogeničnih neurona (autoreglativni razvoj) i razvoj ciljnih tkiva. U oba ova slučaja, astrogljalni izvedeni protein S-100 β ⁶ igra veliku ulogu.

⁶ S-100 β protein pripada obitelji proteina koji su topljivi u 100%-tnom amonijskom sulfatu, deklariranim kao S-100 proteini, dok β -form predstavlja jedinstvenost u poimanju efekata razvoja i plastičnosti. Lokaliziran je u

Kada bismo gledali samo kontrolnu skupinu, odnosno djecu s normalnim razvoja živčanog sustava, zabilježen je porast funkcionalnog statusa serotonininskog sustava u ranoj razvojnoj dobi, dok su kod odraslih zabilježene smanjene vrijednosti ovog sustava. Isto tako, u prvih pet tjedana razdoblje trudnoće (Sundstorm et al. 1993.), serotogenični neuroni se prvi pojavljuju te se brzo povećavaju tijekom desetog tjedna trudnoće (Levallois et al. 1997.). Podrobnijim istraživanjima se dokazalo da razina serotonina polako raste tijekom prve dvije godine i počinje opadati kod djece od pet godina. Rani dolazak serotonina u ciljne regije, ispred svih ostalih monoamina, dovodi do zaključka da vjerojatno sudjeluje u njihovom rastu i konačnom razvoju pa tako količina serotonina u tim regijama postaje ključna za njihov daljnji razvoj. Jednako tako se pokazuje da sudjeluje u porastu i konačnom razvoju ostalih monoamina, primjerice dopamina.



Slika 7. Serotoninski put

Jednom kad serotonin pristigne u ciljna područja, efekt razvoja u tim područjima postane jako očit. Kombinirajući procese neurogeneze, neuronske diferencijacije, mijelizacije aksona i migracije stanica na koje utječe, prikazuje se vrlo sofisticirana organizacija kod

astroglialnim stanicama središnjeg živčanog sustava te može biti otpušten od velikog broja faktora, uključujući i serotoninški receptor, 5-HT1A.

hipokampusa. Uklanjanjem serotonina u vrlo ranoj fetalnoj dobi, kod štakora, uzrokovano je smanjenje broja neurona u mozgu odrasle jedinke u hipokampusu i korteksu. Čak i nedostatkom dovoljne koncentracije serotonina u odraslom razdoblju, prikazala se puno slabija, a opet prisutna neurogeneza u hipokampusu (Brezun et al., 1999.). Nadalje, u kasnijem razdoblju, serotonin igra ulogu u razvoju dendrita, uključujući dužinu dendrita i njihovo grananje u hipokampusu i korteksu (Wilson et al. 1998.). Većina istraživanja rađena na ova dva poremećaja, ukazala su na povećanje serotonina u krvi (Warren et al. 1996.) te upravo takve povećane količine serotonina mogu uzrokovati gubitak serotonininskih terminala. Također je evidentirana supersenzitivnost na serotoniniski autoreceptor 5-HT1D (Novotny et al. 2000.), što može biti povezano s ponavljajućim sekvencama ponašanja (Hollander et al. 2000.). Naposljetku, prema PET studiji koja je koristila radioaktivno označeni analog serotonin, dokazala je manjak sinteze serotonina u frontalnom korteksu i talamusu kod autističnih osoba (Chugani et al. 1997.). Već sam spomenula smanjenje Purkinjeovih stanica u malom mozgu, osim toga je zabilježena i povećana ekspresija serotoniniskog receptora 5-HT1A u ranom razdoblju, ali ne i kod odraslih. (Miquel et al. 1995.)

5.2.2 Ostali neuropeptidi

Zbog svojih funkcija, misli se da su i noradrenalin, dopamin, histamin i adrenokortikotropni hormon, uključeni u razvoj autizma, no detaljnija istraživanja se još uvijek rade. Za sada napravljena istraživanja oksitocina i vazopresina, koji imaju ulogu u socijalnoj interakciji na animalnim modelima autizma, pokazuju smanjenje njihove plazmatske koncentracije. Pretpostavljalo se da su plazmatske koncentracije jednake onima na razini mozga, no taj podatak treba uzeti s rezervom. (Fehm-Wolfsdorf and Born, 1991.) Osim toga, smatra se da su visoke koncentracije oksitocina primljene tijekom dojenja povezane s većom socijalnom interakcijom nego pri niskim. (Niessen et al 1998.) Također, prilikom intraveznog dodavanja oksitocina, primjećene su smanjene repetitivne sekvence ponašanja kod osoba s autizmom i Aspergerovim sindromom (Hollander et al 2003.).

Postavlja se pitanje što bi bio uzrok neregulacije koncentracije oksitocina? Vjeruje se da bi moglo doći do mutacije u enzimu koji je zaslužan za post-translacijsku obradu oksitocina, vjerojatno iz obitelji prokonvertaza, budući da se došlo do podatka da kod autističnih osoba prilikom mjerenja smanjenosti plazmatske koncentracije oksitocina,

zamijetilo povećanje pro-hormonskih forma oksitocina. (Gabreels et al 1998.; Green et al 2001.).

Uz to, rađena su istraživanja na neurofinima, odnosno na neurotrofinskom faktoru, neurotrofinu 4/5, i sekretinu zamijećenog u mozgu – vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) gdje se očituje njihovo povećanje kod autističnih osoba. VIP, neurotrofin 4/5 i neurotrofinski faktor utječu na otpuštanje neurotransmitera u mnogim neurotransmitterskim sustavima uključujući dopaminski, kolinski, glutaminski i serotoniniski (Nelson et al., 2001.)

5.2.3 Aminokiseline i metaboliti

5.2.3.1 Poticajne aminokiseline

Poticajne aminokiseline, glutamat i asparagin, su prve aminokiseline na kojima su se radila istraživanja kod autističnih osoba. Prema rezultatima istraživanja, zabilježena je smanjena koncentracija obiju aminokiselina kod osoba sa autizmom, u odnosu na kontrolu. Razlog takvom ishodu je vjerojatno remećenje metabolizma ovih aminokiselina, kao i mogući poremećaj ili blokada na njihovim receptorima te poremećena funkcija njihovih neurotransmitterskih nosača.

5.2.3.2 Inhibitorne aminokiseline

Neka istraživanja na autističnim osobama, zabilježila su povišenu koncentraciju gama-aminobutirične (GABA) kiseline u krvnom optoku, plazmi i urinu, dok neka pokazuju smanjenu razinu. Promjena koncentracije glicina kod osoba sa autizmom, nije zabilježena.

5.2.3.3 Aromatske aminokiseline

Nekoliko aromatskih kiselina, kao što su triptofan, fenilalanin, tirozin, ima povišenu koncentraciju kod osoba sa autizmom, u odnosu na kontrolu. Još su zabilježeni rezultati i za metionin i cistein koje nisu aromatske kiseline, ali pokazuju smanjenu koncentraciju kod istih osoba, u odnosu na kontrolu, dok alanin i lizin imaju povišenu koncentraciju.

5.2.3.4 Dušikov monoksid (NO)

Postoji nekoliko hipoteza koje tvrde prema svojim istraživanjima da je zabilježeno povećanje NO kod osoba sa autizmom, u odnosu na kontrolu koju čine zdrave osobe. Također je u eritrocitima zabilježena povećana koncentracija NO kod autistične djece što se može povezati sa imunim poremećajem pa su tako provjerili i koncentracije interferona i interleukina te zabilježili i njihovu koncentraciju povećanu. Do sada se još ne zna može li se tako povišena koncentracija NO u plazmi, povezati s koncentracijom u mozgu, budući da je i povišena koncentracija istog primjećena kod djece s multiplom sklerozom. Stoga se smatra da se periferni NO metaboliti mogu uzeti kao markeri za promjene koncentracije NO u središnjem živčanom sustavu, ali sa oprezom jer neuroglobin veže većim afinitetom NO u odnosu na hemoglobin.

5.2.3.5 Enzimi

Vjerojatnost postojećeg oksidativnog stresa kod osoba sa autizmom, uz povećanu pristupnost NO, može se mjeriti i preko aktivnosti antioksidativnih enzima kao što je glutathion peroksidaza i superoksid dismutaza. Tako je pronađena smanjena aktivnost ovih enzima kod osoba sa autizmom. Međutim, neka istraživanja su mjerila koncentraciju oksidiranog glutathiona i pronašli su povećanje istoga što može dovesti do zaključka da je glutathion peroksidaza ipak aktivnija. Dva najvažnija antioksidans enzima kod autističnih i kontrolnih osoba, ceruloplazmin (prenosi bakar) i transferin (prenosi željezo) pokazala su smanjenu koncentraciju kod autističnih osoba.

6 ZAKLJUČAK

Autizam i Aspergerov sindrom su jedni od najpoznatijih kompleksnih razvojnih poremećaja živčanog sustava. Iako je u posljednje vrijeme došlo do porasta zanimanja za ova heterogena stanja, još uvijek se vrlo malo toga zna. Dakako, sumnja se da su multipli geni rezultat ovakvim stanjima, makar je otkriven skup neznatno značajnih bioloških markera, sa suprostavljenim teorijama. Nadalje, još uvijek nije poznato, bilo da je abnormalnost u jednom dijelu mozga odgovorna za autizam ili je uključeno više njih. Potrebno je napraviti nekoliko patoloških i patofizioloških istraživanja koja bi mogla odgovoriti na takva pitanja prije nego se želi potpuno razumijeti spektar poremećaja. Razvojno narušavanje neuralne mreže u medijalnom dijelu temporalnom režnju može biti dobar uzrok razvoja autizma. Također, važan predznak povećanja mozga tijekom prvih nekoliko godina kod autističnih osoba u odnosu na osobe s normalnim razvojem, predlaže smanjenje ili odgađanje neuralnih procesa. Štoviše, istraživanja na neurofiziološkoj razini su vrlo potrebna jer se većina rezultata dosadašnjih istraživanja ne mogu sa sigurnošću potvrditi.

Vrlo je važno da se neinvazivne tehnološke metode oslikavanja mozga naprave na većem uzorku autističnih osoba koje su točno deklarirane kao autisti ili osobe sa Aspergerovim sindromom. Također je važno da se te metode primijenjuju na što mlađoj autističnoj djeci gdje bismo dobili bolji uvid u same promjene struktura mozga i fiziološke procese, u odnosu na kontrolu koja se normalno razvija. Istina, time bi se istraživanja činila još zahtjevnijima, ali i zanimljivijima.

7 SAŽETAK

Autizam je pervazivni neurološki razvojni poremećaj koji se teško detektira prije treće godine života, a pokazuje nedostatak u verbalnoj komunikaciji, socijalnoj ili emocionaloj uzajamnosti te ograničene i ponavljajuće obrasce ponašanja. Aspergerov sindrom, kao i autizam, također pripada autističnom spektru poremećaja no razlikuje se od ostalih poremećaja po tome što se normalno ili približno normalno razvijaju jezične sposobnosti uz probleme s korištenjem jezika u socijalnim interakcijama, kao i socijalnim neugodnostima, izraženim nedostacima neverbalne ekspresije, idiosinkratizma, opsesivnih interesa i motorne nespretnosti pa je prema tome nešto blaži oblik poremećaja od autizma. Oba ova poremećaja pripadaju već spomenutom skupu poremećaja koje obuhvaća autistični spektar poremećaja, uz Rettov sindrom, dječji disintegrativni poremećaj i PDD NOS (*eng.* pervasive developmental disorder not otherwise specified). Ovaj rad je kratki pregled dosadašnjih istraživanja dvaju poremećaja na području neuroanatomije, neurofiziologije i molekularne genetike. Zadnjih 25 godina, provode se intenzivna istraživanja na ta tri područja te još uvijek nisu nađeni sigurni uzorci.

7.1 Summary

Autism is pervasive neurodevelopment disorder which is difficult to detect before the third year of life. It shows a lack of verbal communication, social or emotional reciprocity and limited and the repeated patterns of behavior. Asperger's syndrome, like autism, also belongs to autistic spectrum disorder but differs from other disorders because it is normal or nearly normal development of language skills with the problems of using language in social interactions, as well as social inconvenience, lacks non-verbal expressions, idiosyncratic, obsessive interests and clumsiness. It is therefore somewhat milder form of the autism. Both of these disorders belong to the set of disorders which includes, already mentioned, autistic spectrum disorder, with Rett's syndrome, children's disintegrative disorder and PDD NOS (pervasive developmental disorder not otherwise specified). This article is a brief overview of previous researches of these two disturbances in the area of neuroanatomy, neurophysiology and molecular genetics. In the last 25 years, it is conducted intensive researches on these three areas and still have not found certain patterns.

8 LITERATURA

- Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, Volkmar FR, Hoder EL, McPhedran P, 1987. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects, *J Child Psychol Psychiatry* **28**, 885-900
- Baranek G, 1999. Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9–12 months of age, *Journal of Autism and Developmental Disorders* **29**, 213-224
- Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Nightingale N, Morgan K, Drew A & Charman T, 1996. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population, *British Journal of Psychiatry* **168**, 158-163.
- Barrow JR, Stadler HS, Capecchi MR, 2000. Roles of Hox1 and Hox2 in patterning the early hindbrain of the mouse, *Development* **127**, 933-944
- Bartak L, Rutter M, Newman S & Cox A, 1975a. A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder, *The British Journal of Psychiatry* **126**, 146-159.
- Bartak L, Rutter M, Newman S & Cox A, 1975b. A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder, *The British Journal of Psychiatry* **126**, 127-145.
- Bauman ML, Kemper TL, 2005. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. In *J Dev Neurosci* **23**, 183-187
- Benayed R, Gharani N, Rossman I, Macuso V, Lazar G, Kadmar S, 2005. Support for the homeobox transcription factor gene ENGRAILED 2 as an autism spectrum disorder susceptibility locus, *Am J Hum Genet* **77**, 851-868
- Bettelheim Bruno, 1967. *The Empty Fortress; Infantile autism and the birth of the self*. The Free Press, 866 Third Avenue, New York, New York 10022, pp 484.
- Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML, 2001. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study, *J Autism Dev Disord* **31**, 537-543
- Bonora E, Lamb JA, Barnaby G, Sykes N, Moberly T, Beyer KS, 2005. Mutation screening and association analysis of six candidate genes for autism on chromosome 7q, *Eur J Hum Genet* **13**, 198-207
- Brezun JM, Daszuta A, 1999. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats, *Neuroscience* **89**, 999-1002
- Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothelmer, Janisse JJ, Lee J, Chugani HT, 1998. Development changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and non-autistic children **45**, 287-295
- Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, da Silva EA, Chugani HT, 1997. Altered serotonin synthesis in the dentothalamocortical pathway in autistic boys, *Ann Neurol* **42**, 666-669
- Cohen IL, Liu X, Schutz C, White BN, Jenkins EC, Brown WT, 2003. Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism, *Clin Genet* **64**, 190-197
- Conciatori M, Stodgell CJ, Hyman SL, O'Bara M, Militeri R, Bravaccio C, 2004. Association between the HOX1 A218G polymorphism and increased head circumference in patients with autism. *Biol Psychiatry* **55**, 413-419
- Courchesne E, Carper RA, Moses P, Tigue Z, 2001. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects, *Neuroimage* **16**, 1038-1051
- Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY, BA, 2001. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder, an MRI study, *Neurology* **57**:245-254
- Eisenberg L, Kanner L, 1956. Childhood schizophrenia, *American Journal of Orthopsychiatry* **26**, 556-66.
- Fatemi SH, Snow AV, Strydom JM, Araghi-Nikman M, Reutiman TJ, Lee S, 2005. Reelin signaling is impaired in autism, *Biol Psychiatry* **57**, 777-787
- Fehm-Wolfsdorf G, Born J, 1991. Behavioral effects of neurohypophyseal peptides in healthy volunteers : 10 years of research, *Peptides* **12**, 1399-1406
- Fombonne E, 2003. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update, *Journal of autism and developmental disorders* **33**, 365-382
- Fombonne E, Roge BM, Claverie J, Couty S, Fremolle J, 1999. Microcephaly and macrocephaly in autism, *J Comp Neurol* **370**, 247-261
- Frangi AF, Niessen WJ, Vincken KL, Viergever MA, 1998. Multiscale vessel enhancement filtering, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer Berlin / Heidelberg, 130-137
- Freitag CM, 2007. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature, *Mol Psychiatry* **12**, 2-22

- Gabreëls F, Stevens E, Smeitink J, Trijbels F, Eskes T, Van den Heuvel L, Blom H, 1998. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects?, *The American journal of human genetics* **62**, 1044-1051
- Gilberg C, Gilberg IC, 1989. Asperger syndrome – some epidemiological considerations: a research note, *J Child Psychol Psychiatry* **30**, 631-638
- Gillberg C, Coleman M, 2000. *The biology of autistic syndromes*, 3rd edition, Mac Keith Press, London, UK
- Goldfarb W, Levy DM, Meyers DI. , 1972. The mother speaks to her schizophrenic child: language in childhood schizophrenia, *Psychiatry* **35**, 217–226.
- Gong X, Jia M, Ruan Y, Shuang M, Liu J, Wu S, 2004. Association between the FOXP2 gene and autistic disorder in Chinese population, *Am J Med Genet B* **127**, 113-116
- Green L, 2001. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms, *Biological Psychiatry* **50**, 609-613
- Greenberg BD, Toliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL, 1999. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets, *Am J Med Genet* **88**, 83-87
- Harrison JE, Bolton PF, 1997. Annotation: tuberous sclerosis. *J Child Psychol Psychiatry* **38**, 603-614
- Hazlett HC, Poe MD, Gerig GM, Smith RG, Piven J, 2005. Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism, *Biol Psychiatry* **59**, 1-6
- Hollander E, Novotny S, Allen A, Aronowitz B, Cartwright C, DeCaria C, 2000. The relationship between repetitive behaviors and growth hormone response to sumatriptan challenge in adult autistic disorder, *Neuropharmacology* **22**, 163-167
- Hollander E, Novotny S, Mosovich S, Aronowitz B, DeCaria C, Yaffe R, Hanratty M, 2003., *Neuropsychopharmacology* **28**, 193-198
- Hussan JP, 2001. Supressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism, *J Autism Dev Disord* **31**, 247-248
- Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Figlewicz DA, Weitkamp LR, Rodier PM, 2000. Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders, *Teratology* **62**, 393-405
- Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK, 1993. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Lancet* **341**, 1414
- Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, 2002. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism, *Mol Psychiatry* **163**, 929-931
- Johnson DJ, Mycklebust HR, 1971, *Learning Disabilities*, New York: Grune & Stratton
- Kontur PJ, Leranth C, Redmond DE, Roth RH, Robbins RJ, 1993. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity and monoamine and metabolite levels in cryopreserved human fetal ventral mesencephalon, *Exp Neurol* **121**, 172-180
- Lainhart JE, 2006. Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist, *Am J Med Genet C* **142**, 33-39
- Lam CW, Yeung WL, Ko CH, Poon PM, Tong SF, Chan KY, 2000. Spectrum of mutations in the MECP2 gene in patients with infantile autism and Rett syndrome, *J Med Genet* **37**, E41
- Laumonnier F, Bonnet-Brihault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard MP, 2004. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NGLN4 gene, a member of the neuroligin family, *Am J Hum Genet* **74**, 552-557
- Levallois C, Velance C, Baldet P, Privat A, 1997. Morphological and morphometric analysis of serotonin-containing neurons in primary dissociated cultures of human rhombencephalon: a study of development, *Brain Res Dev* **99**, 243-252
- Li H, Yamagata T, Mori M, Momoi MY, 2005. Absence of causative mutations and presence of autism-related allele in FOXP2 in Japanese autistic patients, *Brain Dev* **27**, 207-210
- Lockyer L, Rutter M, 1970. A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis: IV. Patterns of cognitive ability. *British Journal of Social and Clinical Psychology* **9**, 152-163.
- Lord C, 1995, Follow-up of two-year-olds referred for possible autism, *Journal of child psychology and psychiatry* **36**, 1365 – 1382
- Lord C, Pickles A, 1996. Language level and nonverbal social-communicative behaviors in autistic and language-delayed children, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* **35**, 1542-1550.
- Lotspeich LJ, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Kwon H, Buonocore MH, Lammers CR, Reiss AL, Amaral DG, Schumann CM, 2004. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages, *The Journal of Neuroscience* **24(28)**, 6392-6401
- Mannig MA, Cassidy SB, Clericuzio C, Cherry AM, Schwartz S, Hudgins L, 2004. Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum, *Pediatrics* **114**, 451-457.

- Mars AE, Mauk JE, Dowrick PW, 1998. Symptoms of pervasive developmental disorders as observed in prediagnostic home videos of infants and toddlers, *The Journal of pediatrics* **132**, 500-504
- McAlonan G, Daly EM, Hallahan B, Loth E, Toal F, O'Brien F, Robertson D, Hales S, Murphy C, Murphy KC, Murphy DGM, 2009. Brain morphometry volume in autistic spectrum disorder: a magnetic resonance imaging study of adults, *Psychological Medicine* **39**, 337-346
- McCauley JL, Olson LM, Delahanty R, Amin T, Nurmi EL, Organ EL, 2004. A linkage disequilibrium map of the 1-Mb 15q12 GABA(A) receptor subunit cluster and association to autism, *AM J Med Genet* **131**, 51-59
- Meyers DI, Goldfarb W, 1961. Studies of perplexity in mothers of schizophrenic children, *American Journal of Orthopsychiatry* **31**, 551-64
- Miquel MC, Emerit MB, Gingrich JA, Nosjean A, Hamon M, and El Mestikawy S, 1995. Developmental Changes in the Differential Expression of Two Serotonin 5-HT₃ Receptor Splice Variants in the Rat, *Journal of Neurochemistry* **65**, 475-483
- Mycklebust HR, 1975. Nonverbal Disabilities. In HR Mycklebust (Ed.), *Progress in learning disabilities*, vol 3., New York: Green & Stratton
- Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, Hansen RL, Phillips TM, 2001. Neuropeptides and neurotrophins in Neonatal blood of children with autism or mental retardation, *Annals of Neurology* **49**, 597-606
- Novotny S, Hollander E, Allen A, Mosovich S, Aronowitz B, Cartwright C, DeCaria C, Dolgoff-Kaspar R, 2000. Increased growth hormone response to sumatriptan challenge in adult autistic disorders, *Psychiatry Res* **94**, 173-177
- Nurmi EL, Amin T, Olson LM, Jacobs MM, McCauley JL, Lam AY, 2003. Dense linkage disequilibrium mapping in the 15q11-q13 maternal expression domain yields evidence for association in autism, *Mol Psychiatry* **8**, 624-634, 570
- Oostra BA, Chiurazzi P, 2001. The fragile X gene and its function. *Clin Genet* **60**, 399-40
- Radojičić Borivoje, 1989. Klinička neurologija, XI. Prerađeno stanje, Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb
- Tantam D, 1988. Lifelong eccentricity and social isolation. II: Asperger's syndrome or schizoid personality disorder? *The British Journal of Psychiatry* **153**, 783-791
- Reddy KS, 2005. Cytogenetic abnormalities and fragile X-syndrome in autism spectrum disorder, *BMC Med Genet* **6**, 3-19.
- Rehnström K, Ylisaukko-oja T, Nieminen-von Wendt T, Sarenius S, Källman T, Kempas E, Wendt L von, Peltonen L and Järvelä I, 2006. Independent replication and initial fine mapping of 3p21-24 in Asperger syndrome, *Journal of Medical Genetics* **43**
- Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jenson WR, McMahon WM, 1990. The UCLA – University of Utah epidemiologic survey of autism: the etiological role of rare diseases. *Am J Psychiatry* **147**: 1614-1621.
- Roach ES, Sparagana SP, 2004. Diagnosis of tuberous sclerosis complex, *J Child Neurol* **19**, 643-649.
- Rourke BP, 1995. Syndrome of nonverbal language disabilities, *Neurodevelopment Manifestations*, NY, London: The Guilford Press
- Schopler Eric, PhD; Brehm Sharon S., MA; Kinsbourne Marcel, MD, PhD; Reichler Robert J., MD, 1971. Effect of treatment structure on development in autistic children, *Archives of General Psychiatry* **24**, 415-421.
- Seguardo R, Conroy J, Meally E, Fitzgerald M, Gill M, Gallagher L, 2005. Conformation of association between autism and the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene on chromosome 2q31, *Am J Psychiatry* **162**, 2128-2184
- Serajee FJ, Zhong H, Mahbubul Huq AH, 2006. Association of reelin gene polymorphisms with autism, *Genomics* **87**, 75-83
- Shen WZ, Luo ZB, Zheng DR, Yew DT, 1989. Immunohistochemical studies on the development of 5-HT (serotonin) neurons in the nuclei of the reticular formation of human fetuses, *Pediatr Neurosci* **15**, 291-295
- Siegel B, Pliner C, Eschler J, Elliott GR, 1988. How children with autism are diagnosed: difficulties in identification of children with multiple developmental delays, *J Dev Behav Pediatr.* **9**, 199-204.
- Siegel Don J, Minshew N & Goldstein G, 1996. Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism, *Journal of Autism and Developmental Disorders* **26**, 389-406
- Stone W, Lee E, Ashford L, Brissie J, Hepburn S, Coonrod E and Weiss B, 1999. Can Autism Be Diagnosed Accurately in Children Under 3 Years?, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **40**, 219-226
- Sundstorm E, Kolare S, Souverbie F, Samuelsson EB, Pschera H, Lunell NO, Seiger A, 1993. Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester, *Brain Res Dev* **75**, 1-12
- Sutcliffe JS, Nelson DL, Zhang F, Pieretti M, Caskey CT, Saxe D, 1992. DN methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* **1**, 397-400

- Tinbergen EA, Tinbergen N, 1972. Early childhood autism: An ethological approach, *Advances in Ethology, Journal of Comparative Ethology, Suppl. No. 10*. Berlin
- Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, 1994. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome *N Eng J Med* **330**, 107-113
- Tsatsanis KD, Rourke BP, Klin A, Volkmar FR, Cicchetti D, Schultz R, 2003. Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism, *Biol Psychiatr* **53**, 121-129
- Van Acker Rick, 1991. Rett syndrome: a review of current knowledge, *Journal of Autism and Development Disorders* **21**, 381-406
- Vidal CN, Nicolson R, DeVito TJ, Hayashu KM, Geaga J, Drost DJ, Williamson PC, Rajakumar N, Sui Y, Dutton RA, Toga AW, Thompson PM, 2005. Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity, *Biol Psychiatry* **60**, 218-225
- Walker Eugene C., Roberts Michael C., 2001., *Handbook of clinical child psychology*, 3rd edition, Wiley, New York, USA
- Warren RP, Singh VK, 1996. Elevated serotonin levels in autism association with the major histocompatibility complex, *Neuropsychology* **34**, 72-75
- Wassink TH, Piven J, Patil SR, 2001. Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. *Psychiatr Genet* **11**, 57-63.
- Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Jenkins L, Frantz R, Baartlett CW, 2005. Evaluation of the chromosome 2q37.3 gene CENTG2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet B* **136**, 36-44.
- Whitaker-Azmitia PM, 2001. Serotonin and brain development: Role in human development diseases, *Brain Research Bulletin* **56**, 479-485
- Wilson CC, Faber KM, Haring JH, 1998. Serotonin regulates synaptic connections in the dentate molecular layer of adult rats via 5HT1a receptors: Evidence for a glial mechanism, *Brain Res* **782**, 235-239
- Yirmiya N, Pilowsky T, Nemnov L, Arbelle S, Feinsilver T, 2001. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism, *Am J Med Genet* **105**, 381-386

9 PRILOG

SAVANT SINDROM

Tijekom prošla dva stoljeća osobe sa iznimnim memorijskim sposobnostima nazivane su „idiot savant“. Prvi koji je iskoristio takav naziv je dr. John Langdon Down. Riječ „idiot“ korištena je iz razloga što većina ljudi u takvom stanju ima kvocijent inteligencije (u daljnjem tekstu će se koristiti IQ, *eng.* intelligence quotient) oko 20, dok je „savant“ odnosno „savoir“ preuzeto iz francuskog jezika, a znači "znalac". Danas je taj naziv i dalje valjano medicinsko imenovanje za takvo stanje.

Hoće li se neka osoba deklarirati kao savant ili ne, direktno ne ovisi o IQ odnosno 'općenitoj inteligenciji'. Istina je da savanti imaju vrlo nizak IQ, što pripada metalnoj retardaciji, ali ima i onih koji imaju sasvim noramalan ili čak visok IQ. Ono što je prije svega bitnije od IQ je to što obuhvaća metalne poremećaje, a taj termin uključuje sindrome poput Aspergerova sindroma, hiperleksije⁷, autizma ili Williamsovog sindroma⁸.

Za što bolje razumijevanje savantizma potrebno je u neku ruku nešto znati i o autizmu jer je čak u 50% slučajeva povezan s njim. Takvi ljudi nazvani su autističnim savantima (Rimland 1978a, b). Isto tako, kod savanata može biti prisutan i manji ili veći oblik metalne retardacije, kao i dijagnosticiran blaži oblik razvojnog poremećaja odnosno Aspergerov sindrom.

Savante možemo kategorizirati (Treffet, 1989, 2000.). Prvoj kategoriji pripadaju, tzv. „splinter“ savanti čije ponašanje uključuje obsesivnu preokupaciju i memorizaciju pjesama, glazbenih djela, sportskih utakmica, mapa, povijesnih činjenica ili proučavanje zvuka vakuma za čišćenje motora. Ovo su uobičajene savantske sposobnosti. Zatim dolazi kategorija **talentiranih** savanata koji posjeduju visoku razinu jedne specifične sposobnosti, što u umjetnosti, što u matematici, i nevjerojatno je istaknuta ako se pogleda njihov hendikep u globalu. Posljednja je kategorija u koju spadaju, tzv. „prodigious“, odnosno izvanredni

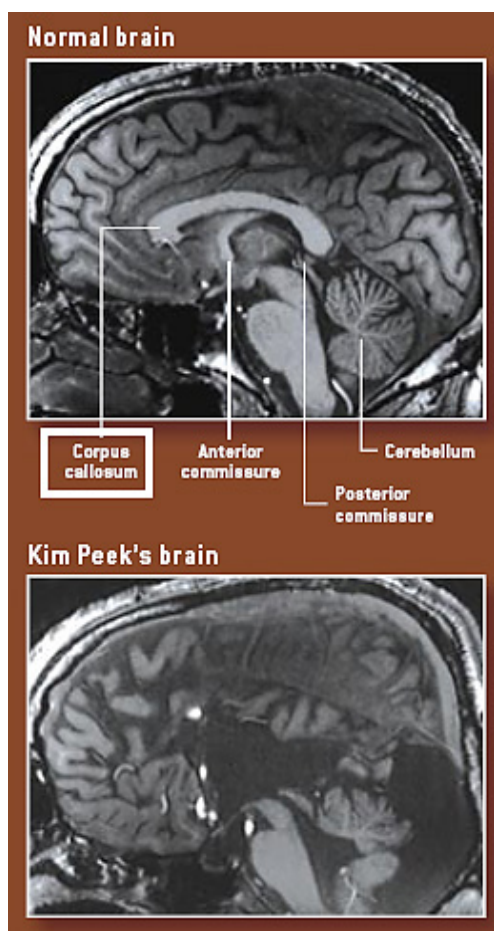
⁷ Hiperleksija je sindrom promatrana kod djece koji podrazumijeva naprednu sposobnost čitanja riječi, čak i prenapredu za trenutačnu dob te su fascinirani slovima i brojevima, ali imaju značajne poteškoće u razumijevanju jezika odnosno u spajanju suvislih rečenica. Isto tako, imaju probleme u socijalizaciji s drugim ljudima.

⁸ Djeca koja imaju Williamsov sindrom su vrlo socijalna i aktivna u verbalnoj komunikaciji. Njihov nedostatak je inteligencija i zdrav razum te povećani strah. Karakteristično je da su često ljevoruki i imaju apsolutan sluh, ali mogu biti hiperakustični i fonofobični što može biti uzrok gubitka sluha. Uzrok takvom stanju je delecija 26 gena na kromosomu 7.

savanti koji su vrlo rijetki. Oni uključuju rijetku i natprosječnu sposobnost, možemo slobodno reći apsolutna izvanrednost, koja nije samo suprotna njihovom lošem stanju metalne retardacije, nego je jednostavna spektakularna u očima svih ne-hendikepiranih ljudi.

Također je moguće da većina savanata još nije otkrivena i zapravo ove kategorije i nemaju neku svoju oštru granicu jer sam savant sindrom može varirati. Ponašanje savanata je utoliko obilježeno time što se oni neprestano žele usavršavati u svojoj briljantnoj sposobnosti, konstantno ponavljajući radnje kako bi bile što besprijekornije. Kratko rečeno: u onome u čemu su dobri, moraju dostići savršenstvo. Komunikacija im je uvelike otežana, osobito

verbalna. Štoviše, neki od njih ne mogu obavljati primarne stvari kao što je zakopčavanje gumba na košulji. Nadalje, pamćenje mnogih podataka uvjetovano je, kako se zasad čini, time što ne posjeduju „sustav filtracije“ koji običnog čovjeka čini zaboravljivim (Kehler, 1992.). Kada se radi o dijagnosticiranju savant sindroma, sposobnosti koje takvi ljudi posjeduju trebaju biti uglavnom više od njihovih IQ (Heaton & Wallace, 2004.).



Slika 1.

Promjena strukture mozga, u odnosu na normalni, kod jednog od savanata (Kim Peek).

Neurobiologija savanata

Iako je, za sada, napravljeno vrlo malo istraživanja vezano za ovo područje, smatra se da su pojedini mehanizmi odgovorni za ovakvo stanje još nepoznati, ali predložene su neke teorije u broju regija te strukturi samog mozga kao mogući faktori koji predstavljaju kognitivne nedostatke i izvanredne sposobnosti.

Brojne studije pokazuju abnormalne strukture mozga koje se pojavljuju u tom stanju. Zanimljivo je da savanti pokazuju nedostatak upravo onih sposobnosti koji su vezani za lijevu hemisferu (jezične sposobnosti, konceptualne ili sažete analize), odnosno dolazi do povećanja lijeve ventrikule u globalu, tj. dolazi do povećanja lijevog dijela temporalnog režnja (Hauser et al., 1975.). Prema CAT scan-u⁹ na primjercima izvanrednih savanata, prikazano je da je došlo do promjena strukture lijeve frontalne regije, ali se pokazalo da je došlo do oštećenja prednje i stražnje strane lijevog parijetalnog režnja, kao i do lijevog i desnog okcipitalnog režnja (Treffert, 2000.). No, kod savanta sa iznimnim matematičkim sposobnostima koji je imao IQ 91, pregledom CAT scan-a, nije došlo do nikakve promjene strukture lijeve hemisfere (Steel et al. 1984.).

Jedan od bitnijih faktora za koje se smatra da također utječu na razvoj ovakvih nedostataka je intrauterina okolina, pri čemu se smatra da postoji dominacija savant sindroma kod muškaraca u odnosu na žene, u omjeru 6:1 (Hill, 1978.; Treffert, 1989., 2000.) Naime, velike koncentracije testosterona u toj okolini utječu na razvoj lijeve hemisfere koja se tijekom neuralnog razvoja sporije odvija, u odnosu na desnu (Chi, Dooling & Giles, 1977.; Geschwind & Galaburda, 1985.). Također, faktor koji može uzrokovati veći razvoj desne hemisfere je ogromna količina neurona u obje cerebralne hemisfere tijekom ranog razvoja, no trenutak prije rođenja izgubi se oko 40% te količine (Nowakowski, 1987.) što se i nastavlja tijekom djetinjstva. Ipak, preživljavanje neurona jako ovisi o interakciji između neurona i njegovog djelovanja na ciljno mjesto (Hamburger & Levi-Montalcini, 1949.), stoga oštećenja u tim kritičnim razvojnim procesima može dovesti do povećanog razvoja jedne hemisfere u odnosu na drugu, vjerojatno zbog smanjene kompeticije za specifična ciljna mjesta. Takav tip reorganizacije često dovodi do razvoja sposobnosti koje su povezane s desnom cerebralnom hemisferom. Ako promotrimo motorni sustav, zbog gore navedenog razloga često se događa da su više muškarci lijevoruki nego žene te se ta karakteristika redovito pojavljuje kod savanata (Young, 1995.).

Međutim, ako dođe do oštećenja lijeve hemisfere u kasnijem razvoju, primjerice atrofije prednjeg temporalnog i dijelom frontalnog režnja, može se dogoditi razvoj sposobnosti poput savantskih (Miller et al., 1998.). Ipak, još je uvijek otvoreno pitanje kako degeneracija u lijevom frontotemporalnom korteksu dovodi do razvoja izvanrednih sposobnosti, ali se smatra da ravnomjerni razvoj desne hemisfere igra veliku ulogu u tome. Prema tome, oštećenje jedne hemisfere može poslužiti kao okidač za postojećih „tihih“ sveza

⁹ eng. CAT scan – computed axial tomography

u neoštećenoj odgovarajućoj hemisferi pa time iskoristiti za obnavljanje pojedinih funkcija, ali smatra se da čak ni to nije dovoljno (Treffert, 2000.).

Sposobnosti ekstremnih razmjera koje se najčešće pripisuju savantizmu su:

- Memoriranje (Dorman, 1991.)
- Matematičke sposobnosti (Stevens i Moffitt, 1988.)
- Kalendarsko računanje (Young i Nettelback, 1994., Young, 1995.)
- Glazbene sposobnosti (Charness, Clifton i McDonald, 1988.)
- Likovne sposobnosti (Hemerlin & O'Connor, 1990.).

Dvije stvari su ključne za savant sindrom. Prva je posjedovati iznimnu sposobnost, a druga je izraziti sebe u toj sposobnosti. Postavlja se pitanje kako otkriti takve sposobnosti. Sasvim slučajno, to je nešto na što se ne može utjecati. Naime, otkrićem bi bilo najbolje da se takve sposobnosti što više potiču kako bi takvi ljudi dosegli što višu razinu svog specifičnog talenta. Ovdje govorimo o jednoj jedinoj sposobnosti jer su zbilja rijetki oni savanti koji mogu više od toga (primjerice uz matematičku sposobnost, može ići i glazbena (Rimland, 1978b.)). Oni nam daju novi uvid u funkciju mozga, otkrića koja će nam svakako pomoći.

LITERATURA:

<http://www.psy.dmu.ac.uk/drhiles/Savant%20Syndrome.htm>

Young, R., 2005.; Neurobiology of savants. U: Neurobiology of Exceptionality, Part III, Springer US, pp 199-215.

Treffert D, 2000; The Savant syndrome in autistic disorder U: Recent developments in autism researches, Chapter II, Nova, pp 27-57

